

**UNTERSUCHUNGEN MIT DER
LUNGENPERFUSIONSSZINTIGRAPHIE BEI
PULMONALEN STRAHLENFOLGEN NACH
⁶⁰COBALT-TELETHERAPIE
OPERierter MAMMACARCINOME UND BEI
POLYCYTHÄMIA VERA
NACH RADIOPHOSPHORTHERAPIE**

Margot Herzog

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556029_0040

AUS KLINIK UND POLIKLINIK FÜR RADIOLOGIE
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor : Professor Dr. J. Lissner

UNTERSUCHUNGEN MIT DER LUNGENPERFUSIONSSZINTIGRAPHIE
BEI PULMONALEN STRAHLENFOLGEN NACH $^{60}\text{COBALT}$ -TELE-
THERAPIE OPERierter MAMMACARCINOME UND BEI POLYCYTHÄMIA
VERA NACH RADIOPHOSPHORTHERAPIE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Margot H e r z o g
aus München

München 1972

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. K. W. FREY

1. Mitberichterstatter : Prof. Dr. J. LISSNER

2. Mitberichterstatter : Priv. Doz. Dr. G. HÖR

Dekan : Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung : 8.5.1973



INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
1.	<u>Entwicklungslinien und Grundlagen der Lungenperfusionsszintigraphie</u>	1
2.	<u>Problemstellung der eigenen Untersuchungen</u>	10
II.	ZUR PATHOGENESE UND ABGRENZUNG DER STRAHLENPNEUMONITIS UND STRAHLENFIBROSE	
	Eine Übersicht über die Literatur	12
1.	<u>Schrifttum zur Strahlenpneumonitis und Strahlenfibrose beim Mammacarcinom</u>	14
1.1.	Zur Pathophysiologie und Pathomorphologie der Strahlenpneumonitis und Strahlenfibrose beim Mammacarcinom	15
1.2.	Zur Röntgenmorphologie der Strahlenpneumonitis und Strahlenfibrose beim Mammacarcinom	21
2.	<u>Schrifttum zur Lungenfibrose bei Polycythämia vera</u>	28
2.1.	Zur Pathophysiologie und Pathomorphologie der Lungenfibrose bei Polycythämia vera	28
2.2.	Zur Röntgenmorphologie der Lungenfibrose bei Polycythämia vera	29
3.	<u>Zum szintigraphischen Erscheinungsbild der Strahlenpneumonitis und Strahlenfibrose nach Strahlentherapie von Mammacarcinomen</u>	31
4.	<u>Klinische Symptomatik pulmonaler Strahlenfolgen</u>	33

4.1.	Zur Klinik der Strahlenpneumonitis und Strahlenfibrose nach Tele ^{60}Co -Therapie bei operierten Mammacarcinomen	33
4.2.	Zur Klinik und Radiophosphor-Therapie bei Polycythämia vera	34
4.2.1.	Allgemeine Definition und Abgrenzung des Krankheitsbildes	34
4.2.2.	Zur Therapie mit Radioaktivem Phosphor (^{32}P)	36
III.	METHODIK	39
1.	<u>Klinisches Untersuchungsgut</u>	39
1.1.	Klinik und Histologie bei operierten Mammacarcinom-Patientinnen	43
1.1.1.	Bestrahlungsbedingungen	45
1.1.2.	Röntgenologische Beurteilungskriterien	50
1.2.	Zur Klinik der untersuchten Polycythämia vera-Patienten	52
1.2.1.	Klinische Verlaufsdaten	52
1.2.2.	Röntgenologische Beurteilungskriterien	54
2.	<u>Technische Durchführung</u>	55
2.1.	Gewinnung und Herstellung des $^{113\text{m}}\text{In}$ -Fe-Hydroxyd-Makrokolloid	55
2.1.1.	Zur Kernphysik und Radiochemie	59
2.1.2.	Nuklearbiologische Aspekte	61
2.2.	Prinzip der Szintigraphie und des benützten Scanners	62
2.3.	Szintigraphische Untersuchungsbedingungen und Auswertung	66

2.3.1.	Zur Einstelltechnik	66
2.3.2.	Zur Auswertung	68
IV.	ERGEBNISSE	72
1.	<u>Mammacarcinom - Patientinnen</u>	72
1.1.	Frequenz pulmonaler Strahlenfolgen im Röntgenbild	72
1.2.	Frequenz pulmonaler Strahlenfolgen im Szintigramm	73
1.3.	Vergleich zwischen Szintigramm und Röntgenbild	75
2.	<u>Polycythämia vera - Patienten</u>	82
2.1.	Symptomatik und klinischer Verlauf	82
2.1.1.	Hämatologische Untersuchungsbefunde	84
2.1.2.	Radiophosphorthherapie und Aderlaßtherapie	87
2.2.	Frequenz pulmonaler Strahlenfolgen im Röntgenbild	91
2.3.	Perfusionsstörungen als Strahlenfolgen im Szintigramm	91
2.4.	Vergleich zwischen Szintigramm und Röntgenbild unter Berücksichtigung der klinischen Untersuchungsbefunde	92
V.	DISKUSSION	93
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	114
VII.	LITERATURANGABEN	116

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

D.F.	Deutliche Fibrose
D.B.M.	Durchblutungs-minderung
F.	Bestrahlungsfeld
HWZ	Halbwertzeit
L.F.	Leichte Fibrose
LPS	Lungenperfusionsszintigramm bzw. Lungenperfusionsszintigraphie
m.	männlich
N	Gesamtzahl
N.D.	Normaldosis
p.r.	post radiationem
P.v.	Polycythämia vera
R	rad
R.A.	Radioaktivität
Str.Pn.	Strahlenpneumonitis
V.K.	Verlaufskontrolle
w.	weiblich

I. EINLEITUNG

1. Entwicklungslinien und Grundlagen der Lungenperfusionsszintigraphie.

Die Lungenperfusionsszintigraphie hat sich in den letzten Jahren als nuklearmedizinische Untersuchungsmethode zur Verifizierung von primären und sekundären pulmonalen Durchblutungsstörungen jeglicher Genese durchgesetzt.

Experimentelle Erststudien stammen von MÜLLER und ROSSIER (1947) (78), sowie von ERNST u. M. (1958) (23). Diese Autoren verwendeten radiogold-markierte Kohlepartikel, und zwar zunächst zur Radiotherapie von Lungentumoren. Später wurde dieses Verfahren auch zur Diagnose von Gefäßverschlüssen im kleinen Kreislauf herangezogen. (2, 3, 38, 43, 93).

Erst die von TAPLIN u. M. (1964) (104) angegebene Methode mit ^{131}J -markierten, hitzedenaturierten Humanalbumin-Partikeln weitete den klinischen Anwendungsbereich der Lungenperfusionsszintigraphie.

Entscheidenden Anteil an der Entwicklung der Lungenperfusionsszintigraphie in Deutschland haben FEINE u. M. (1966 - 1969) (27, 28, 29, 30, 31).

Besonders in der Früherkennung von Lungenembolien (16, 17, 44, 86, 88, 89, 90, 98, 106, 113, 115), in der Diagnose von zentral sitzenden Bronchialcarcinomen (1, 24, 42, 49, 81, 96, 112, 117) hat sich die Lungenperfusionsszintigraphie als wichtiges diagnostisches Hilfsmittel erwiesen.

Auch bei anderen Lungenerkrankungen, welche mit Perfusionsstörungen einhergehen, wurde die Lungenszintigraphie eingesetzt. Einen Überblick gibt Tabelle 1.

Weiterhin erwies sich die LPS bei der differentialdiagnostischen Abklärung von Mediastinaltumoren (80), Myocardinfarkt und Pulmonalinfarkt (11, 88), sowie bei Lungenemphysem (72, 99) und Asthma bronchiale (64) als wertvolles Hilfsmittel.

Die mit der Leberszintigraphie kombinierte Lungenszintigraphie ist bedeutungsvoll für die Diagnose von subphrenischem Abszessen. (7, 103).

Da die LPS in der Diagnostik der Lungenerkrankungen immer nur das Bild einer mehr oder weniger ausgedehnten Minderdurchblutung zeigt, ist für eine exakte Aussage des betreffenden Krankheitsbildes ein Vergleich des Lungenszintigramms mit anderen klinischen Befunden entscheidend.

In dieser Weise verwendet, läßt das Lungenperfusions-szintigramm wichtige Zusatzinformationen zum Röntgenbild erwarten : es orientiert über Ausmaß und Ausdehnung der pulmonalen Perfusion bzw. über die intrapulmonale Durchblutungsverteilung. (9, 19, 25, 27, 30, 47, 62, 65, 68, 71, 74, 79, 82, 83, 96, 103, 117).

Spezielle Einsatzmöglichkeiten in der kardiologischen Diagnostik, z.B. beim pulmonalen Hypertonus oder bei angeborenen und erworbenen Herzvitien wurden bisher relativ selten berücksichtigt. (18, 73). Bei neueren Untersuchungen (51) konnte festgestellt werden, daß ein vitientypisches Szintigramm nicht existiert. Eine Einengung bzw. Rarefizierung der Gefäßelemente der Lungenendstrombahn wie bei pulmonaler Hypertonie, läßt eine szintigraphisch dokumentierbare Minderdurchblutung erwarten, wobei der Widerstand in der Lunge für die intrapulmonale Partikelverteilung eine wesentliche Rolle spielt. (32).

Untersuchungen von Mc INTYRE u.M. (60) ergaben, daß bei einem pulmonalen arteriellen Hypertonus von mehr als 20 mmHg das Ausmaß des Perfusionsdefektes im Szintigramm etwa 30 % des Gesamtparenchyms einer Lunge beträgt.

FRIEDMANN u. BRAUNWALD (36) haben der Lungenperfusions-szintigraphie die Befähigung zur Differentialdiagnose der pulmonalen Hypertonie zugesprochen.

Durch Kombination der Lungenperfusionsszintigraphie mit der pulmonalen Angiographie (5, 30, 34, 113) und der Lungenfunktionsprüfung (29, 40, 61, 95) werden ebenfalls Zusatzinformationen erlangt.

Als ergänzendes Untersuchungsmittel kann die Szintigraphie nach Injektion des Radiopharmakons in die Aorta thoracica dienen (" Retrogrades Lungenscanning ") (75) :
ein kompensatorisch entwickelter Kollateralkreislauf über die Aa. bronchiales, z.B. bei Pulmonalstenose, Pulmonalhypoplasie und Pulmonalaplasie, läßt sich mit dieser Technik feststellen, die allerdings nur im Rahmen einer Herzkathederuntersuchung durchführbar ist.

Bedeutung dürfte künftig die LPS für die Verlaufskontrolle der Lungenperfusion nach herzchirurgischen Eingriffen und zur Kontrolle der Anastomosenfunktion nach Subclavia-Pulmonalis - oder Cava-Cranialisanastomose gewinnen. (32).

Somit ist die LPS nicht nur hinsichtlich der Früherkennung und Diagnose, sondern auch in der Differentialdiagnose unentbehrlich geworden.

Tabelle 1 : Lungenperfusionsszintigraphie bei den mit Perfusionsstörungen einhergehenden Lungenerkrankungen.

KLINISCHE DIAGNOSE	BEFUND IM SZINTIGRAMM	AUTOR
<u>Bronchial-Ca</u> (zentraler Sitz)	Früherkennung im Scan möglich. R.A.-Verminderung bzw. Ausfall (sekundäre Perfusionsstörung)	WAGNER u.M. (112) OESER u.M. (81)
<u>Lungenembolie</u> a) multiple Gefäßverschlüsse im kleinen Kreislauf. b) Pulmonalarterienverschuß	Früherkennung im Scan möglich. a) multiple, segmentale Fixationsdefekte v.a. in d. Lungenperipherie (primäre Perfusionsstörung) b) R.A. stark vermindert bis aufgehoben. (primäre Perfusionsstörung)	WAGNER u.M. (113) SABISTON u.M. (98)
<u>Lungenemphysem</u>	Elongation der Lungenfelder; inhomogene R.A.-Verteilung; interpulmonales Brückenphänomen; Reduktion d. R.A. in den apikalen Segmenten.	SASAHARA u.M. (99)
<u>Pulmonalstenose</u> z.B.: Fallot-Trilogie	R.A. stark vermindert in d. linken Lunge; bds. basal schwache R.A.-Anreicherung.	HÖR u.M. (51)

KLINISCHE DIAGNOSE	BEFUND IM SZINTIGRAMM	AUTOR
<u>Pulmonaler Hypertonus</u> a) Primärer z.B.: juveniles Cor pulmonale b) Sekundärer z.B.: Mitralstenose	DD: Primärer-Sekundärer Hypertonus im Scan: a) R.A.-Ausfall links basal; multiple intrapulmonale Perfusionsstörungen. b) R.A.-Ausfall in den Unterfeldern; Aktivitätsmaximum i.d. Oberfeldern.	FRIEDMANN u.M. (36) HÖR u.M. (51)
<u>Lungenabszeß</u>	R.A.-Ausfall	QUINN u.M. (88)
<u>Cystenlunge</u>	R.A.-Ausfall	ERNST u.M. (25)
<u>Lungentuberkulose</u> (aktive, infiltrative Form)	R.A.-Ausfall	LOPEZ-MAJANO u.M. (71)
<u>Sarcoidose</u>	R.A.-Minderung	SUTHERLAND u.M. (103)
<u>Strahlenfibrose</u>	R.A.-Minderung	NOTTER u.M. (79)
<u>Pleuraerguß</u> a) lokalisierter Erguß b) freier Erguß	a) R.A.-Ausfall b) R.A.-Minderung	SUTHERLAND u.M. (103)

In der Originalmethode von TAPLIN u.M. (1964) (104)
wurden ^{131}I -markierte Albumin-Makroaggregate verwendet.

Seit einiger Zeit finden jedoch in zunehmendem Maße
kurzlebige Isotope wie $^{113\text{m}}\text{In}$, z.B. in Form von
 $^{113\text{m}}\text{In-Fe-(OH)}_3$ -Makrokolloid in der Lungenperfusionsszinti-
graphie Anwendung. (41, 101).

Eine Übersicht über andere Radionuklide und Radiopharmaka
zur Lungenszintigraphie gibt Tabelle 2.

Tabelle 2 : Radionuklide und Radiopharmaka in der Lungenperfusions-
szintigraphie.

I. Früher erprobte Radiopharmaka

RADIONUKLID	RADIOPHARMAKON	AUTOR	BEMERKUNG
^{14}C	Kohlepartikel	MÜLLER u. ROSSIER (1947)(78)	Keine praktische Bedeutung für d. Szintigraphie.
^{198}Au	Kohlepartikel	ERNST u.M. (1958)(23)	Keine praktische Bedeutung für d. Szintigraphie
^{203}Hg	Keramik- Mikrosphären	HAYNIE u.M. (1963)(43)	Untersuchungen von Pulmonal- arterienver- schlüssen.
^{198}Au	Ivalon- Schwammartikel	WHITLEY u.M. (1963)(115)	Experimentell erzeugte Lungen- infarkte an Hunden.
^{125}J	Makroalbumin- aggregate	TAPLIN u.M. (1964)(105)	Hundeversuche; zu geringe Durch- dringungsenergie des ^{125}J erschwerte Scaninterpretation
^{131}J	Makroalbumin- aggregate	TAPLIN u.M. (1964)(104)	Originalmethode, die für die Klinik bedeutsam wurde.

II. Zur Zeit in der nuklearmedizinischen Routinediagnostik
benützte Radiopharmaka.

RADIONUKLID	RADIOPHARMAKON	AUTOR	BEMERKUNG
^{99m}Tc	Makroalbumin-Aggregate	LOKEN u.M. (1965)(69)	a) Herstellung des ^{99m}Tc -markierten Makroalbuminaggregats. b) Untersuchungen über Pulmonalarterienobstruktion.
^{99m}Tc	Eisenhydroxyd-Makroaggregate	BOYD u.M. (1969)(6)	Tierexperimente u. klinische Untersuchungen am Menschen.
^{99m}Tc	Mikrosphären	RHODES u.M. (1971)(94)	Tierexperimente u. klinische Untersuchungen am Menschen.
^{113m}In	Eisenhydroxyd-Makroaggregate	STERN u.M. (1966)(101)	Herstellung des $^{113m}\text{In-Fe-(OH)}_3$ -Makrokolloid.
^{113m}In	Eisenhydroxyd-Makroaggregate	GOODWIN u.M. (1968)(41)	Tierexperimente u. klinische Untersuchungen am Menschen.
^{113m}In	Albumin-Mikrosphären	BUCHANAN u.M. (1969)(8)	Tierversuche

2. Problemstellung der eigenen Untersuchungen.

Gegenstand der vorliegenden Untersuchungen sind perfusionsszintigraphische Studien bei radiologisch dokumentierten oder nicht erkennbaren Lungenveränderungen nach Tele - ^{60}Co - Bestrahlung von operierten Mammacarcinomen und bei Polycythämia vera nach Therapie mit Radiophosphor (^{32}P).

Unsere Untersuchungen erstreckten sich auf den Zeitraum von Januar 1969 bis September 1969. Dabei setzten wir die LPS mit der Frage ein, ob die radiologische Lungen-diagnostik bei der Polycythämia vera und bei Mammacarcinom nach Radiotherapie durch die Szintigraphie zusätzliche diagnostische Informationen erhält.

Bei der Art der heute geübten Bestrahlungstechnik von Mammacarcinomen ist es unvermeidbar, daß die Lungenfelder im Bestrahlungsfeld liegen. Damit tauchte die Frage auf, ob mit Hilfe der Lungenperfusionsszintigraphie intrapulmonale Durchblutungsstörungen auf der Basis von pulmonalen Strahlenfolgen erfaßbar sind.

Die Untersuchung dieser Fragestellung schien vordringlich, zumal die Röntgendiagnostik hinsichtlich der Früh-erkennbarkeit radiogener Lungenperfu-sionsstörungen im Stich läßt. Entsprechende Untersuchungen wurden im einschlägigen Schrifttum nur vereinzelt mitgeteilt. (50, 62, 67, 79).

Bei den Patienten mit Polycythämia vera sollte zugleich nach Beziehungen zwischen Lungenszintigramm und klinisch-hämatologischen Befunddaten gefahndet werden. Entsprechende Untersuchungen liegen nach unserer Kenntnis der Literatur für die Polycythämia vera bisher nicht vor.

Für die Interpretation lungenszintigraphischer Perfusionsstörungen nach Radiotherapie von Mammacarcinomen ist die Kenntnis des pathologisch-anatomischen Phasenablaufs pulmonaler Strahlenfolgen von Wichtigkeit. Einen erheblichen diagnostischen Fortschritt würde es bedeuten, wenn sichergestellt werden könnte, daß mit Hilfe der Lungenperfusionsszintigraphie gegenüber radiologischen Untersuchungen eine Früherkennbarkeit pulmonaler Strahlenfolgen möglich ist.

II. ZUR PATHOGENESE UND ABGRENZUNG DER STRAHLENPNEUMONITIS UND STRAHLENFIBROSE.

Eine Übersicht über die Literatur.

Die Organe und Organsysteme des Körpers können auf verschiedenartige Reize nur mit einer oder mit wenigen charakteristischen Reaktionen antworten (" Reaktionsmuster " nach UEHLINGER (109)).

Die Auswahl der Reaktionsmuster wird bestimmt durch das auslösende Agens. Somit können verschiedenste Ätiologien zum gleichen Endresultat führen.

Legt man diese Überlegungen der pathogenetischen Deutung der Lungenfibrose zugrunde, so ist nach UEHLINGER die Spätfolge aller Reaktionen in der Lunge die Narbe, also die Fibrose. Man kann in diesem Endstadium nicht entscheiden, von welchem Reaktionsmuster die Fibrose ihren Ausgang genommen hat.

MLZUCH (77) teilt die verschiedenen Faktoren, welche zu einer Lungenfibrose führen, in drei Grundformen ein:

1. A l v e o l ä r e R e a k t i o n s f o r m

(irritativ-entzündliche oder immunbiologische Reaktionen der Lunge vom Soforttyp.)

2. P e r i l o b u l ä r e R e a k t i o n s f o r m

(immunbiologische Reaktionen vom verzögerten Typ.)

3. B r o n c h i a l e R e a k t i o n s f o r m

(irritativ-entzündliche Reaktionen der Bronchien.)

Alle drei Gruppen führen letztlich zu Lungenfibrosen.

Nach UEHLINGER gehören die meisten Lungenfibrosen
in die unter 3. genannte Gruppe.

Für die Strahlenfibrose dagegen trifft ausschließlich
die alveoläre Reaktionsform als Entstehungsmechanismus
zu.

1. Schrifttum zur Strahlenpneumonitis und Strahlenfibrose beim Mammacarcinom.

Die Bestrahlungsbehandlung der malignen Geschwülste im Bereich des Brustkorbes ist mit einer Komplikation belastet, welche im Schrifttum als Strahlenpneumonitis (21), als Röntgen-Pleuro-Pneumonitis (15), als akute oder chronische Strahlenpneumonie (100), als " radiation pneumonitis ", " postradiation changes in lungs ", " radiation lung fibrosis " (12), oder als " Fibrosi pulmonale " (26) bezeichnet wird.

In der neueren Literatur werden die postradiotherapeutischen Manifestationen an der Lunge auch unter dem Begriff der " pulmonalen Strahlenfolgen " zusammengefaßt. (21).

Die Strahlenpneumonitis ist eine ernste Komplikation, die sich als Reaktion nach Einwirkung ionisierender Strahlung kaum vermeiden läßt, und in vielen Fällen zur Entwicklung eines chronischen Cor pulmonale und einer Rechtsherzinsuffizienz führen kann. (4).

Die bisherigen Arbeiten über strahlenbedingte Veränderungen des Lungengewebes zeigen übereinstimmend, daß der Schweregrad der induzierten Erscheinungen in erster Linie von der Höhe der applizierten Strahlendosis abhängt. (12, 20, 35, 58, 59, 79, 114).

1.1. Zur Pathophysiologie und Pathomorphologie der Strahlenpneumonitis und Strahlenfibrose beim Mammacarcinom.

Nach LISSNER u.M. (67) wird die Entstehung einer Strahlenpneumonitis bzw. Strahlenfibrose auf einen entzündlichen immunbiologischen Vorgang zurückgeführt. (Antigen-Antikörper-Reaktion).

Auf der Basis von Tierversuchen, bei welchen eine Einzelbestrahlung mit schnellen Elektronen vorgenommen wurde, (6000 rd auf beide Lungen) entwickelten die Autoren eine Modellvorstellung von der kausalen Genese der Strahlenpneumonitis und Strahlenfibrose. Es wird der heute überwiegend anerkannten Einteilung in zwei Phasen gefolgt : Danach vollzieht sich der Reaktionsablauf der radiogenen Pneumonitis - Fibrose - Genese wie folgt : (21, 53)

Die morphologischen Veränderungen an der Lunge von Tier und Mensch im Stadium 1 umfassen vorwiegend exsudative Prozesse, im Stadium 2 überwiegend fibrosierende Vorgänge.

Phase 1 des Reaktionsablaufes pulmonaler Strahlenfolgen.

Als dominierender Entstehungsmechanismus der Strahlenpneumonitis ist die Strahlenwirkung auf die Kapillar- und Alveolarwände anzusehen. In elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden Aufquellungen der alveolo-kapillären Endothelien festgestellt. (21, 67). Die daraus resultierenden Permeabilitätsstörungen führen durch Übertritt flüssiger Blutbestandteile in die interalveolären Septen zu interstitiellen Ödemen, Fibrinausfällung, und konsekutiv zu proliferativer Entzündung.

Die im Gefolge des Entzündungsprozesses induzierte Ausbildung von hyalinen Membranen führt ihrerseits wieder zu Resorptionsstörungen.

LISSNER (67) konnte das Auftreten von solchen Membranen in seinen Tierversuchen allerdings nicht bestätigen.

Nach EGER u. GREGL (21) sind diese hyalinen Membranen, welche sich aus dem eiweißreichen Ödem gebildet haben, beim Menschen in ausgeprägter Form vorhanden. WARREN u.M. (114) bezeichnen sie sogar als " pathognomonisch " für bestrahlte Lungen.

Diesen ersten exsudativen Reaktionen schließen sich nun fibrosierende Vorgänge an.

Phase 2 des Reaktionsablaufes pulmonaler Strahlenfolgen.

Durch die Aktivierung des Mesenchyms tritt die Pneumonitis in eine zweite Phase ein, deren Fibrosierungsprozesse in den Alveolarsepten, in den peribronchialen und perivaskulären Bindegewebscheiden und schließlich auch in den Alveolarlumina lokalisiert sind.

Morphologisch imponiert dieser Prozeß, welcher sich anscheinend selbst unterhält, durch wiederholt aufflackernde, akute interstitielle Entzündungsreaktionen während eines progredienten Verlaufes. Unter Degenerationerscheinungen und Parenchymnekrosen schreitet die Fibrose des Lungengerüsts mit Ausbildung von flächenhaften Vernarbungen fort.

EGER u. GREGL (21) bezeichnen diesen Vorgang als " Vernarbungsstadium ".

Zeitdauer der beschriebenen Phasen.

Die experimentellen Untersuchungen von LISSNER u.M. (67) ließen nach Bestrahlung mit schnellen Elektronen am ersten Tag post radiationem im histologischen Bild ein interstitielles Ödem sowie leukocytäre Infiltrate erkennen. Nach drei Tagen zeigen sich eine ausgedehnte Hyperämie, eine Schwellung der Kapillarendothelien und zum Teil auch ausgedehnte Blutungsherde.

Fünf Tage später läßt sich ein Rückgang der Hyperämie und auch des interstitiellen Ödems beobachten.

Eine zunehmende Verbreiterung der Alveolarsepten und eine Desquamation der Bronchialepithelien tritt acht bis zehn Tage post radiationem auf. Zu diesem Zeitpunkt sind also die Anzeichen der interstitiellen Entzündung bereits erkennbar.

Nach sechzehn Tagen wird dann das voll ausgeprägte Bild der interstitiellen Pneumonitis beobachtet :

Neben den zellulären Elementen findet man nun interstitiell reichlich Fibrinablagerungen und wieder ein interstitielles Ödem. Durch die septale Verbreiterung ist die Alveolarlichtung verkleinert, oft völlig aufgehoben. Es bestehen atelektatische Bezirke, in deren äußerer Umgebung oft ein begleitendes Emphysem.

Auch MLZSCH (77) beobachtete eine emphysematöse Aus-
weitung der Alveolen in unmittelbarer Umgebung restriktiv
veränderter, cirrhotischer Gebiete. F ü n f b i s
s e c h s W o c h e n n a c h B e s t r a h l u n g
t r e t e n d i e e r s t e n D e g e n e r t i o n s -
e r s c h e i n u n g e n a u f. Es kommt jetzt zur
beginnenden interstitiellen Fibrosierung; die peri-
vaskulären Räume sind zum Teil bindegewebig verödet.
(21, 67). Neben dieser herdförmigen Fibrosierung lassen
sich auch die Zeichen einer interstitiellen Entzündung
erkennen. (21).

Je nach A r t der Bestrahlung, H ö h e der verabreichten
Bestrahlungsdosis und individueller S t r a h l e n -
s e n s i b i l i t ä t kommt ein unmittelbares Neben-
einander von exsudativen und fibrosierenden Reaktions-
formen zur Beobachtung, Bei wiederholten Bestrahlungen,
welche jedesmal einen neuen Insult bedeuten, können
frische und exsudative Prozesse einerseits neben bereits
fortgeschrittenen Fibrosierungsvorgängen kombiniert als
pathologisch-anatomisches Substrat röntgenmanifester
Strahlenfolgen an der Lunge beobachtet werden. (21).
Alveoläre Pneumonien können zu jedem Zeitpunkt nach der
Bestrahlung auftreten, am häufigsten zwischen dem achten
und vierzehnten Tag (67), ohne daß diese allerdings
röntgenologisch bereits erkennbar sind.

Eine Latenzphase nach der Bestrahlung, morphologisch gekennzeichnet durch ein unauffälliges Lungenparenchym, wie sie ENGLSTAD (22) im formalgenetischen Ablauf der Strahlenpneumonitis feststellt, wird von LISSNER (67), HOLSTEN (53) und auch von EGER u. GREGL (21) nicht bestätigt.

Zur Pathophysiologie und Pathomorphologie der Strahlenpneumonitis und Strahlenfibrose beim Mammacarcinom sei noch folgender interessanter Aspekt erwähnt :

GERMON et al. (37) führten an Patienten mit Bronchialcarcinom vor und nach Tele - ^{60}Co - Therapie vergleichende Untersuchungen mit der Szintigraphie, mit radiologischen und klinischen Methoden durch. Dabei ergab sich, daß bei allen Patienten vor der Bestrahlungstherapie das Lungenperfusionsszintigramm im Vergleich zum Röntgenbild unerwartet große Bezirke mit Minderdurchblutung zeigte. (Eine im Röntgenbild offensichtlich belüftete Lunge garantiert also nicht auch eine entsprechende Lungen durchblutung !). Nach der Bestrahlung gingen verminderte Residualvolumina und herabgesetzte Diffusionskapazitäten mit geringfügig fortgeschrittenen Obstruktionen der Luftwege einher. Ferner zeigte sich eine Abnahme der Kapillardurchblutung in den bereits vom Tumor befallenen Gebieten. Es liegt daher die Vermutung nahe, daß die

Veränderungen des kapillären Blutstroms und die darauffolgenden Gewebeveränderungen durch den Tumor hervorgerufen, und durch die Bestrahlungstherapie verschlimmert worden waren. Der Verlust der atmenden Oberfläche stellt somit einen prädisponierenden Faktor für die erwähnten Gewebsveränderungen und eventuell auch für die Lungenfibrose dar.

Aufgrund dieser Ergebnisse darf man annehmen, daß ähnliche Bedingungen, wie z.B. die postoperative Bestrahlung von Lungenfeldern bei Mammacarcinomen die entsprechenden Gewebsveränderungen hervorrufen könnten, wie sie als Strahlenpneumonitis bzw. Strahlenfibrose bei bestrahlten Mammacarcinomen schon beschrieben worden sind. (39, 50, 79).

1.2. Zur Röntgenmorphologie der Strahlenpneumonitis und Strahlenfibrose beim Mammacarcinom.

Röntgenologisch werden durchschnittlich erst 20 Tage nach beendeter Strahlenbehandlung Zeichen einer Lungenaffektion sichtbar. Es zeigen sich dann Verschattungen der bestrahlten Lungenabschnitte. Nach 35 Tagen werden Indurationen und Atelektasen an der betroffenen Lunge sichtbar. (67).

Generell ist in der akuten, exsudativen Phase der strahlen-induzierten Lungenveränderungen der Aussagewert des Röntgenbildes zweifelhaft. (67). F r ü h v e r ä n - d e r u n g e n , die reversibel und damit flüchtig sind, bereiten diagnostische Schwierigkeiten; der proliferative Organisationsprozeß der Strahlenfibrose hingegen ist im Röntgenbild exakter zu erfassen.

Strahlenpneumonitis.

Eine Strahlenpneumonitis zeigt unterschiedliche Röntgenbilder und befällt verschieden große Lungengebiete. Zur Einteilung der röntgenologischen Veränderungen nach einzelnen Schweregraden wird von verschiedenen Autoren eine spezifische Beschreibung der Verschattung herangezogen. Es werden Begriffe wie " fleckig-streifige Schatten " (22, 114), oder " verschwommen Lungenstruktur mit unregelmäßigen Verdichtungen " (35) angegeben. (vgl. Tabelle 3 !) Manche Autoren berücksichtigen auch eine Pleura- oder Zwerchfellbeteiligung bzw. eine Verziehung des Mediastinums in der röntgenologischen Beurteilung der Strahlenpneumonitis. (12, 115).

Andere Autoren messen der Ausdehnung der röntgenologischen Erscheinungen über den Lungen einen besonderen Wert bei. (12, 21).

Nach EGER u. GREGL (21) sollten strahleninduzierte Lungenveränderungen nur nach der Ausdehnung in einem Lungenabschnitt klassifiziert werden, ohne besondere Berücksichtigung einer Pleura- oder Zwerchfellbeteiligung.

Für das Stadium 1 der exsudativen Prozesse, also für die eigentliche Strahlenpneumonitis, wird hier folgende Einteilung angegeben :

- 1.Grad: weniger als $1/3$ der Lunge oder weniger als ein Lungenlappen befallen.
- 2.Grad: $1/3$ der Lunge oder ein ganzer Lungenlappen befallen.
- 3.Grad: $2/3$ der Lunge oder ein ganzer Lungenflügel befallen.
- 4.Grad: Partielle oder totale Infiltration beider Lungenflügel.

Im Einzelnen findet sich eine mattscheibenartige Trübung, pinselstrichartige, teils grob- teils feinmaschige Zeichnung. In der Regel sind diese Erscheinungen bevorzugt im Bereich der infraclaviculären Region oder im Bereich des Hilus lokalisiert. Die Strukturveränderungen des Lungenparenchyms erreichen mitunter auch schwerere Grade. So resultiert gelegentlich auch eine homogene Verschattung des ganzen Lappens oder der Infraclavicularregion. (21).

Strahlenfibrose.

Nach übereinstimmender Auffassung aller Autoren kommt der röntgenologischen Untersuchung in der Diagnose der Strahlenfibrose die wichtigste Bedeutung zu.

Das fibrotische Stadium ist Ausdruck eines Organisationsprozesses als terminaler Folge des exsudativen Stadiums 1 .

Im Vordergrund stehen verschiedene Formen der streifigen, in der Regel mit dem Hilus zusammenhängenden Zeichnung, welche bleistift- bis fingerbreit sein kann. (21, 22).

Schreitet dieses Stadium fort, so kommt es jetzt erst zu einer Verziehung des Mediastinums und Retraktion der Zwerchfellschenkel. (21, 35).

Andere Autoren hingegen (115) sehen die Zwerchfellelevation und die Verziehung des Mediastinums schon für das wichtigste Zeichen einer Strahlenpneumonitis an.

Eine schwere Fibrose wird oft erst mehrere Jahre nach Bestrahlung des Brustkorbes, oft nur als Nebebefund , diagnostiziert.

Der Organismus hat sich an die veränderte Respirationsfläche gewöhnt, und die Patienten sind relativ beschwerdefrei. (21).

Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, werden die erwähnten röntgenologischen Kriterien zur Diagnose von pulmonalen Strahlenfolgen von den verschiedenen Autoren in unterschiedlicher Weise kombiniert.

Als wertvollster diagnostischer Hinweis auf eine Strahlenpneumonitis dürfte jedoch die kritische Korrelation von Lungenzeichnung und entsprechender Ausdehnung über die Lungen angesehen werden.

Die Einbeziehung von pleuralen und mediastinalen Veränderungen wird von manchen Autoren schon als Kriterium der Strahlenpneumonitis (z.T. sogar als wichtigster Hinweis), von Anderen erst als Zeichen fortgeschrittener Fibrosen gedeutet, und ist somit in der exakten Abklärung von pulmonalen Strahlenfolgen nur bedingt verwertbar.

Tabelle 3. Röntgenologische Kriterien der Strahlenpneumonitis und Strahlenfibrose.

AUTOR	LUNGE	PLEURA od. Zwerch- fellbet.	MEDIASTINUM Verziehung od. Schrumpfung	DEUTUNG
EGER u. GREGL (21)	4 Grade d. Ausdehnung	-	-	Exsudatives Stadium (Strahlenpneumonitis)
	Fingerbreite Streifen- zeichnung	-	-	Fibrotisches Stadium
	"	+	+	Fortgeschrittene Fibrose
CHU u.M. (12)	3 Stufen d. Ausdehnung; zunehmende Dichte der Zeichnung	+	+	Strahlenpneumonitis
ENGLSTAD (22)	Streifen- schatten, fleckige Zeichnung	-	-	Strahlenfibrose
WARREN (114)	Zunehmende Verdichtung mit fort- schreitender Ausdehnung	-	+	Strahlenpneumonitis

AUTOR	LUNGE	PLEURA od. Zwerch- fellbet.	MEDIASTINUM Verziehung od. Schrumpfung	DEUTUNG
FREID u. GOLDBERG (35)	Unregel- mäßige Verdich- tungen	(+)	-	Strahlenpneumonitis
	"	+	-	Fortgeschrittene Fibrose
NOTTER u.M. (79)	Leicht vermehrte Streifen- zeichnung	-	+	Leichte Strahlen- veränderungen
	Deutliche Streifen- zeichnung	-	+	Deutliche Strahlen- veränderungen
WHITFIELD u.M. (115)		+	+	Strahlenpneumonitis

Nach UEHLLINGER (109) sind die strahleninduzierten Lungenveränderungen streng auf das Bestrahlungsfeld beschränkt.

Auch EGER u. GREGL (21) geben eine Begrenzung der Bestrahlungsfolgen auf das Bestrahlungsareal an.

Bei einseitiger Bestrahlung ist die Lokalisation der Folgeerscheinungen auf die Seite des Bestrahlungsfeldes das wichtigste differentialdiagnostische Kriterium im Vergleich zu Pneumonitiden und Fibrosen anderer Ätiologie. (21).

Bei nur halbseitig bestrahlten Tieren beschreibt LISSNER (67) in allen Fällen auch an der nicht bestrahlten Lunge entzündliche Reaktionen. Neben vorwiegend leukocytär - alveolären Pneumonien wurden auch deutliche Zeichen einer interstitiellen Entzündung beobachtet.

Ähnliche Entzündungserscheinungen an der nicht bestrahlten Lunge wurden von EGER u. GREGL (21) als " Begleitinfektion " gedeutet.

Ein Ansatzpunkt für die Erklärung pneumonitischer Veränderungen in den von der Strahlung nicht betroffenen Gebieten liegt in der Tatsache, daß die Entstehung der Pneumonitis ein entzündlich-immunologischer Prozeß ist. (63). Da durch die Strahlenwirkung kein spezifisches Antigen entstehen kann, sondern nur ein ganzes Antigenspektrum, so werden demzufolge durch die große Angriffsbreite der gebildeten Antikörper auch unbestrahlte Gewebe in den immunologischen Prozeß mit einbezogen.

Entgegen diesen divergierenden Deutungen der verschiedenen strahleninduzierten Erscheinungen im Röntgenbild, herrscht im Schrifttum die einheitliche Meinung, daß sowohl das Ausmaß der pulmonalen Strahlenfolgen als auch die Häufigkeit ihres Auftretens jeweils in Abhängigkeit von Bestrahlungsart, Bestrahlungsdosis und bestrahlter Region steht. (21, 67, 79).

2. Schrifttum zur Lungenfibrose bei Polycythämia vera.

Nach PABST u.M. (1962) (85) tritt die Lungenfibrose als Komplikation der Polycythämia vera in ca. 24% auf. Die röntgenmanifesten Lungenfibrosen traten allerdings klinisch nicht besonders in Erscheinung. Im übrigen Schrifttum wird lediglich eine Lungenstauung als pathophysiologischer Folgezustand bzw. Komplikation bei Polycythämia vera angegeben. (46).

2.1. Zur Pathophysiologie und Pathomorphologie der Lungenfibrose bei Polycythämia vera.

Als Ursache der Lungenfibrose bei Polycythämia vera kommt in erster Linie die Hypervolämie und die damit verbundene pulmonale Blutfülle in Betracht. Zu den Komplikationen der Polycythämia vera zählen vor allem die coronare Durchblutungsstörung und daneben die Hypertonie.

Im Anfangsstadium der Polycythämie muß das Herz noch keine vermehrte Kreislauarbeit leisten, da die Erythrocytose zu einer überreichen Sauerstoffversorgung des Herzmuskels führt, sodaß es deshalb weder dilatiert noch hypertrophiert, solange der Blutdruck normal ist.

Durch Überlastung des Kreislaufs als Folge der vergrößerten Menge eines stark viskösen Blutes und des erschwerten Kapillardurchtrittes wird jedoch im weiteren Verlauf der Krankheit dem Herzen eine Mehrarbeit zugemutet, die je nach Dauer der Krankheit zu Rechts- und Linksvergrößerung des

Herzens und Dekompensationserscheinungen führen kann.

Im Gefolge der cardialen Insuffizienz bildet sich dann die Lungenstauung aus, welche die Vorstufe für die Lungenfibrose darstellt.

Die cardialen Erscheinungen bilden sich nach Normalisierung der Blutwerte, z.B. in der Folge einer Radiophosphorthherapie, wieder zurück. Im EKG hingegen bleiben die als Ausdruck einer schweren Organschädigung nachweisbaren Veränderungen am Myocard bestehen.

2.2. Zur Röntgenmorphologie der Lungenfibrose bei Polycythämia vera.

Die in fortgeschrittenen Verlaufsstadien durch die Linksinsuffizienz hervorgerufene Stauung im kleinen Kreislauf mit Ausbildung einer Stauungslunge bedingt eine röntgenologisch erfaßbare Zeichnungsvermehrung beider Lungen. Dabei handelt es sich meist um kleinfleckige oder streifige Erscheinungen, welche als leichte Fibrose gedeutet werden.

Eine perihilär sowie peripher vermehrte Lungengefäßzeichnung weist auf eine Stauung im großen Kreislauf hin.

Neben der pulmonalen Zeichnungsvermehrung zeigen sich im Röntgenbild des Polycythämia vera - Patienten die Kriterien der Herzinsuffizienz, sowie oft auch die der Hypertonie.

Die cardiale Beteiligung wird röntgenologisch in einem linksbetonten bis linksverbreiterten Herzen deutlich.

Eine Betonung der pulmonalen Ausflußbahn wird als Kriterium für einen pulmonal-arteriellen Hypertonus im kleinen Kreislauf angesehen;

er ist immer Zeichen einer Widerstandserhöhung, zumal wenn gleichzeitig Gefäßabbrüche, d.h. Kalibersprünge an den peripheren Lungengefäßen Hinweise darauf geben, daß bereits eine Pulmonalsklerose zur Entwicklung gekommen ist.

Wichtiges Kriterium der Röntgenmorphologie der Polycythämia vera ist daher die Zeichnungsvermehrung in den Lungen als Ausdruck einer Lungenfibrose.

3. Zum szintigraphischen Erscheinungsbild der Strahlenpneumonitis und Strahlenfibrose nach Strahlentherapie von Mammacarcinomen.

Lungenperfusionsszintigraphische Untersuchungen bei Patientinnen, die wegen eines Mammacarcinoms bestrahlt worden waren, wurden von HESS u. WÜRDINGER (50) und von NOTTER (79) durchgeführt.

In der szintigraphischen Beurteilung pulmonaler Strahlenfolgen wie Strahlenpneumonitis und Strahlenfibrose, steht die Aussage bzgl. einer pulmonalen Minderdurchblutung im Vordergrund. HESS u. WÜRDINGER (50) prüften, ob das Lungenszintigramm für die Strahlenreaktion typische Veränderungen liefert, und inwiefern eine dem röntgenologischen Befund parallele oder vorausgehende diagnostische Aussage möglich ist.

In 25% stimmte der szintigraphische Befund einer Perfusionsstörung mit dem röntgenologischen Befund einer Strahlenpneumonitis oder Strahlenfibrose überein.

Kein röntgenmorphologisches Korrelat war für die unmittelbar im Anschluß an die Bestrahlung aufgetretene Erscheinung der reaktiven Mehrdurchblutung nachweisbar. Diese reaktive Mehrdurchblutung trat allerdings nur bei den Patientinnen auf, welche später eine Strahlenreaktion der Lunge entwickelten. Dieses Phänomen einer relativ vermehrten Partikelfixation in der erkrankten Lunge wird auch bei anderer Lungenaffektion beschrieben. (95).

HESS u. WÜRDINGER (50) stellen fest, daß die Lungenperfusionsszintigraphie in ihrer Aussage über radiogene Perfusionsstörungen im betroffenen Lungengebiet unspezifischer ist als das Röntgenbild.

Andererseits weist das Lungenperfusionsszintigramm durch die frühzeitige, im Röntgenbild nicht sichtbare reaktive Mehrdurchblutung unmittelbar im Anschluß an die Bestrahlung auf eine beginnende Lungenaffektion hin.

NOTTER u.M. (79) beschreibt bei entsprechenden Untersuchungen im Szintigramm verschiedene Grade der Aktivitätsminderung, welche sich aus leichten bis zu schweren Perfusionsstörungen ergeben. Die szintigraphischen Befunde decken sich auch hier häufig nicht mit den Röntgenbefunden. Nur im Bereich der Lungenspitzen war die Übereinstimmung der röntgenologischen und der szintigraphischen Ergebnisse besser, da in diesen Bezirken die Sicherheit in der Beurteilung beider diagnostischen Kriterien höher liegt.

4. Klinische Symptomatik pulmonaler Strahlenfolgen.

4.1. Zur Klinik der Strahlenpneumonitis und Strahlenfibrose nach Tele - ⁶⁰Co - Therapie bei operierten Mammacarcinomen.

Die ersten Zeichen einer Lungenerkrankung machen sich klinisch durchschnittlich 20 Tage post radiationem, manchmal aber auch schon früher bemerkbar : zu diesem Zeitpunkt ist röntgenologisch fast die gesamte bestrahlte Lungen-⁶⁰Seite verschattet. (67).

Die Strahlenpneumonitis äußert sich klinisch in Husten, Dyspnoe, zuweilen mit Fieber und Schmerzen im Brustkorb. Diese Symptome treten nach EGER u. GREGL (21) schon gegen Ende der Bestrahlung oder bis zu 3 Monate danach auf.

Eine frische Strahlenpneumonitis im Exsudationsstadium geht immer mit Husten, leichter oder schwerer Dyspnoe und mit Leistungsknick einher. Fieber, sowie Schmerzen im Bereich des Brustkorbes sind dagegen nicht immer vorhanden. Die Symptome verschwinden nach Abklingen des Exsudationsstadiums.

Leitsymptom des 2. Stadiums, der Fibrose, ist der Husten. Er dauert in der Regel 1 - 2 Jahre, bis sich die Fibrose konsolidiert, und wird meist von einer Dyspnoe gefolgt. Schicksalhafter Ablauf ist die Entwicklung von Lungenfibrosen, chronisch-rezidivierenden Bronchitiden mit Ausbildung von Bronchiektasen. Bei stärker fortgeschrittenem Schwund ventilationstüchtigen Lungenparenchyms kommt es zu Rückwirkungen auf das Herz mit zunehmender Ausbildung eines chronischen Cor pulmonale.

4.2. Zur Klinik und Radiophosphor - Therapie bei Polycythämia vera.

4.2.1. Allgemeine Definition und Abgrenzung des Krankheitsbildes.

Im Gegensatz zu den symptomatischen, meist auf einem äußeren oder inneren Sauerstoffmangel beruhenden Vermehrung der Erythrocyten (Polyglobulie), handelt es sich bei der Polycythämia vera um eine in ihrem Ursprung unklare Vermehrung aller Systeme der Hämatopoese, d.h. der Erythrocyto-, Granulocyto- und Thrombocytopoese, wobei die Vermehrung der Erythrocytenmasse am ausgeprägtesten ist.

Die Krankheit kommt bei Männern häufiger vor als bei Frauen. Bevorzugt ist das 4. bis 7. Lebensjahrzehnt.

Bei der Polycythämia vera sind alle Organe hyperämisch, worauf die bei 1/3 der Kranken vergrößerte Leber, und bei 2/3 der Kranken vergrößerte Milz teilweise zurückzuführen ist. Im fortgeschrittenen Stadium kann in diesen Organen auch eine extramedulläre Hämatopoese stattfinden. Durch den hohen Erythrocytenanteil im Blut ist die Viskosität erhöht. Sie bedingt gemeinsam mit der Thrombocytose die Entstehung arterieller und venöser Thromben sowie von Infarkten.

Im Beginn der Krankheit klagen die Patienten über Kopfschmerzen Schwindelgefühl, Ohrensausen und Stenocardien. Auffallend sind die geröteten Conjunctiven, die blaurote Färbung der Haut und Schleimhäute, die aus der Mischung von Polyglobulie und vermehrter Bildung von reduziertem Hämoglobin (Cyanose) durch die Blutstromverlangsamung resultiert.

Cerebrale oder coronare Thrombosen können bei diesem chronischen Leiden vorzeitig zum Tod führen. Nach einigen Jahren entwickelt sich bei einem Großteil der Patienten eine Osteomyelofibrose. Die Überlebenszeit beträgt durchschnittlich 10 bis 15 Jahre nach Diagnosestellung.

4.2.2. Zur Therapie mit Radioaktivem Phosphor. (^{32}P).

Die ^{32}P - Therapie ist die sicherste Methode zur Drosselung der Hämatopoese.

Radiophosphor, ein reiner β - Strahler mit einer Halbwertszeit von 14,3 Tagen, wird entsprechend seiner chemischen Identität mit dem normalen Phosphor genauso wie dieser in die Zellen aufgenommen und in zelleigene Phosphorverbindungen eingebaut.

Die Aufnahme von ^{32}P in die Organe wird bestimmt durch :

- a) die Menge des austauschbaren Phosphor,
- b) die Geschwindigkeit des Phosphatstoffwechsels,
- c) die Wachstumsgeschwindigkeit der Gewebe. (46) .

Eine besonders intensive Aufnahme des radioaktiven Phosphor erfolgt in Geweben, welche aufgrund ihres gesteigerten Zellumsatzes reichlich Phosphate benötigen. Solche Gewebe sind, neben neoplastischen Strukturen, die blutbildenden Gewebe, wie Lymphknoten, Leber, Milz und Knochenmark. Hier erfolgt eine selektive Anreicherung des ^{32}P durch verstärkten Einbau in Nukleoproteide und Phospholipide der Zellkerne.

Beim Krankheitsbild der P o l y c y t h ä m i a v e r a wird der radioaktive Phosphor vorzugsweise im hyperplastischen Knochenmark angereichert und bewirkt hier einen intensiven Strahleneffekt. ((46, 66, 110) .

Sein Wirkungsmechanismus beruht somit auf einer partiellen, selektiven Hemmung der hyperplastischen Knochenmarksaktivität, welche vorwiegend den erythropoetischen Markanteil betrifft.

Radiophosphor wurde von LAWRENCE 1937 (66) in die Behandlung der Blutkrankheiten eingeführt.

Die intravenöse ^{32}P - Therapie bei Polycythämia vera wird in unserer Klinik seit 10 Jahren angewendet. Vor der Behandlung werden in der Regel kurzfristig 1 - 2 Aderlässe durchgeführt, um die ^{32}P - Aufnahme durch den Knochenmarksreiz zu steigern. (85)).

Die Applikation des Radiophosphor kann oral oder intravenös erfolgen. Von den meisten Autoren wird jedoch die intravenöse Applikationsform bevorzugt. Diese ist nicht zuletzt auch aus Strahlenschutzgründen vorzuziehen, da die Ausscheidung des ^{32}P fast ausschließlich mit dem Harn erfolgt, und auf diese Weise eine Strahlenbelastung des Darmes vermieden wird.

Die Dosierung richtet sich nach Blutstatus und Körpergewicht. Es wird in der Regel 0,1 mCi/kg Körpergewicht verabreicht, sodaß eine Einzeldosis bei 5 - 10 mCi ^{32}P liegt.

Wirkung der Radiophosphor - Therapie.

Die Strahlenwirkung auf die Blutbildungsstätten äußert sich zunächst in einem Abfall der Leukocytenzahlen im peripheren Blut. Entsprechend ihrer kürzeren Lebensdauer im Vergleich zu den Erythrocyten tritt dieser Effekt bei den Leukocyten schon 2 bis 3 Wochen post injectionem auf. Veränderungen der Thrombocytenzahlen treten etwa 4 bis 8 Wochen nach dem Leukocytenabfall hervor.

Die Wirkung auf die Erythropoese, erkennbar an der Abnahme der Erythrocytenzahlen, des Hb- und Hämatokritwertes, setzt dagegen aufgrund der längeren Lebensdauer der Erythrocyten erst später ein, sodaß die Nachschubhemmung der Erythrocyten erst 3 Monate nach der ^{32}P - Therapie bemerkbar wird.

Eine Besserung der subjektiven Beschwerden zeigt sich vielfach bereits vor der Normalisierung der Blutwerte, etwa 3 bis 4 Wochen post injectionem.

Nebenwirkungen.

Bei Überdosierung der ^{32}P - Gabe ist die Gefahr der Agranulocytose und der Thrombocytopenie gegeben.

Schließlich kann es in seltenen Fällen auch zur Anämie kommen.

Keine Literaturberichte erreichten uns bzgl. perfusions-szintigraphischer Untersuchungen der Lungen bei Polycythämia vera.

III. METHODIK

1. Klinisches Untersuchungsgut.

Insgesamt wurden 90 Patienten einer vergleichenden röntgenologischen, klinischen und szintigraphischen Untersuchung unterzogen.

Dabei handelte es sich um 75 Fälle von Mammacarcinom (postoperativ bestrahlt mit Tele - ^{60}Co) und 15 Fälle von Polycythämia vera, die z.T. mehrfach und über Jahre in unserer Klinik mit radioaktivem Phosphor (^{32}P) behandelt worden waren.

- a) Lungenperfusionsszintigraphie nach Tele - ^{60}Co - Therapie operierter Mammacarcinome.

Die Gesamtzahl der angefertigten Szintigramme betrug 141. Davon trafen auf 75 Mammacarcinom-Patientinnen 124 Szintigramme. Hier wurden in 39 Fällen je 1 Verlaufskontrolle, in 5 Fällen je 2 Verlaufskontrollen durchgeführt.

- b) Lungenperfusionsszintigraphie nach ^{32}P - Therapie bei Patienten mit Polycythämia vera.

Bei den restlichen 15 Patienten mit Polycythämia vera wurden 17 Szintigramme, davon 2 mal je 1 Verlaufskontrolle, angefertigt.

Einen Überblick über die Gesamtzahl der Fälle und der Szintigramme sowie der entsprechenden Verlaufskontrollen gibt Tabelle 4.

Tabelle 4.

Aufschlüsselung des Untersuchungsgutes nach Patientenzahl und Zahl der lungenszintigraphischen Untersuchungen.

N = 90 Patienten

V.K. = Verlaufskontrolle.

GESAMTZAHL DER FÄLLE (N = 90)

	MAMMA - CA		POLYCYTHÄMIA VERA	
	Anzahl der Patienten (N = 75)	Anzahl der Scans (N = 124)	Anzahl der Patienten (N = 15)	Anzahl der Scans (N = 17)
keine V.K. (1 Scan)	31	31	13	13
1 V.K. (2 Scans)	39	78	2	4
2 V.K. (3 Scans)	5	15	-	-
Gesamt- zahl	75	124	15	17

Der durchschnittliche Abstand der Verlaufskontrollen betrug
bei

Polycythämia vera - Patienten 5 Wochen,

bei

Mammacarcinom - Patientinnen 8,3 Wochen.

Lungenstandard-Aufnahmen, einschließlich Durchleuchtung wurden meist
am gleichen Tag wie das Szintigramm angefertigt und damit verglichen.

Altersverteilung und Geschlechtsverteilung.

Für 90 Fälle ergab sich eine Altersverteilung von 30 bis 86 Jahren, sodaß das Durchschnittsalter für die Gesamt-Patientenzahl 57,3 Jahre betrug. (vgl. Tabelle 5 !)

Tabelle 5.

Altersgliederung der Gesamt-Patientenzahl. (N = 90).

Alter	Pat.-Zahl	Durchschnittsalter
30 - 39	9	57,3 Jahre
40 - 49	18	
50 - 59	17	
60 - 69	33	
70 - 79	12	
80 - 89	1	
	<u>N=90</u>	

In 75 Fällen lag die Altersverteilung zwischen 30 und 86 Jahren, sodaß für das Durchschnittsalter der Mammacarcinom-Patientinnen 56,9 Jahre errechnet wurden. (vgl. Tabelle 6 !)

Tabelle 6.

Altersgliederung der Mammacarcinom- Patientinnen. (N = 75)

Alter	Pat.-Zahl	Durchschnittsalter
30 - 39	9	56,9 Jahre
40 - 49	15	
50 - 59	14	
60 - 69	26	
70 - 79	10	
80 - 89	<u>1</u>	
	N = 75	

Für 15 Fälle ergab sich eine Altersverteilung von 40 bis 71 Jahren, sodaß das Durchschnittsalter für die Gesamtzahl der Polycythämia vera - Patienten 59,5 Jahre betrug. (vgl. Tabelle 7 !)

Tabelle 7.

Altersverteilung und Geschlechtsverteilung der Polycythämia vera-Patienten. (N = 15)

Alter	Pat.-Zahl		Durchschnittsalter		Durchschnittsalter gesamt
	m.	w.	m.	w.	
40-49	1	2			
50-59	3	-			
60-69	4	3	61,3	56,0	59,5
70-79	2	-	Jahre	Jahre	Jahre
	10	5			
	N = 15				

m. = männlich

w. = weiblich

Folgende Geschlechtsverteilung konnte festgestellt werden :

10 Fälle : männlich

5 Fälle : weiblich

Das Verhältnis : Männer / Frauen betrug somit 2 / 1

Unter Berücksichtigung der Geschlechtsverteilung lassen sich folgende Werte angeben:

Die Altersverteilung für 10 Fälle (m.) erstreckte sich von 47 bis zu 71 Jahren. Das Durchschnittsalter bei Männern war folglich 61,3 Jahre.

Die Altersverteilung für 5 Fälle (w.) lag zwischen 42 und 69 Jahren, sodaß bei Frauen ein Durchschnittsalter von 56,0 Jahren errechnet wurde.

Nach Besprechung des gesamten Patientenmaterials soll nun auf die speziellen klinischen Vorbedingungen der beiden Patientengruppen im Einzelnen eingegangen werden.

Dabei galt unsere besondere Aufmerksamkeit der Histologie und den Bestrahlungsbedingungen.

1.1. Klinik und Histologie bei operierten Mammacarcinom-Patientinnen.

Die histologischen Befunde von 75 Mammacarcinom-Patientinnen verteilten sich wie folgt :

Histologischer Befund (Art des Neoplasma)	Anzahl der Patientinnen (N = 75)	Histologische Verteilung in %
Ca solidum simplex	28	37,4
Ca solidum scirrhosum	17	22,7
Milchgangs-Ca	10	13,3
Ca sol. simpl. partim adenomatosum	8	10,7
Ca sol. simpl. partim scirrhosum	7	9,3
Ca adenomatosum	4	5,3
Fibroplastisches Mammasarkom	1	1,3
	N=75	100,0 %

Operative Befunde.

In 74 von 75 Fällen war eine Ablatio mammae durchgeführt worden, und zwar entsprechend dem Sitz des Carcinoms in folgender Aufteilung :

Ablatio re.	Ablatio li.	Ablatio beidseits	Gesamt
38 Fälle	34 Fälle	2 Fälle	74
In einem Fall wurde nicht operiert :			<u>1</u>
			N=75

1.1.1. Bestrahlungsbedingungen.

Von 75 Patientinnen wurden 74 mit Tele-⁶⁰Co bestrahlt (Gammatron), eine Patientin erhielt eine Bestrahlung mit schnellen Elektronen des Betatrons.

In unserer Klinik wird bei der Strahlentherapie des Mammacarcinoms die Tangentialfeldbestrahlung angewendet. Bestrahlungsfelder, welche unter bestimmten Winkeln bestrahlt werden, ermöglichen eine gewissermaßen schalenförmige Erfassung der gesamten Thoraxwand einer Seite, wie es für die Behandlung des Mammacarcinoms und der zugehörigen Lymphabflußwege am günstigsten ist. Zugleich wird ein Schoneffekt für die Haut erreicht.

Feldbezeichnung.

1. Hals-, Supra-Infra-Clavicular-, Axillarfeld :

in einem Winkel von 20 Grad eingestrahlt.

2. Mediales, tangenciales Mammafeld :

in einem Winkel von 60 Grad eingestrahlt.

3. Laterales, tangenciales Mammafeld :

in einem Winkel von 120 Grad eingestrahlt.

Bestrahlungsdosis.

Die Gesamtdosis der verabreichten Bestrahlung betrug

für Feld 1 : 4800 R/MD ^{60}Co

für Feld 2 : 4000 R/MD ^{60}Co

für Feld 3 : 4000 R/MD ^{60}Co .

Diese Dosis war jeweils in einem Zeitraum von rd. 4 Wochen verabreicht worden.

67 von 75 Patientinnen hatten die genannten Bestrahlungsdosen erhalten. Den restlichen 8 Patientinnen waren abweichende Strahlendosen appliziert worden:

In diesen Fällen war 4 mal eine höhere und 3 mal eine geringere als die oben angegebene Dosis verabreicht worden. 1 mal wurde mit schnellen Elektronen des Betatrons bestrahlt.

Eine Übersicht über die Bestrahlungsbedingungen mit Dosisangabe zeigt Tabelle 8.

Tabelle 8.

Bestrahlungsbedingungen bei Mammacarcinom-Patientinnen. (N = 75)

N.D. = Normaldosis

F. = Bestrahlungsfeld (vgl. Feldbezeichnung !)

BESTR. MIT ^{60}Co	FELDDOSIS	FALLZAHL
N.D. (67)	F.1: 4800 R/MD ^{60}Co F.2: 4000 R/MD ^{60}Co F.3: 4000 R/MD ^{60}Co	67
HÖHER ALS N.D. (4)	F.1: 5084 " " F.2: 4000 " " F.3: 4000 " "	1
	F.1: 9600 " " F.2: 8000 " " F.3: 8000 " "	1
	F.1: 4800 " " F.2: 4650 " " F.3: 4650 " "	1
	F.1: 3600 " " F.2: 3600 " " F.3: 3600 " "	1
	F.1: 4800 " " F.2: 4400 " " F.3: 4400 " "	
	F.1: 4800 " " F.2: 3600 " " F.3: 3400 " "	
	F.1: 4800 " " F.2: 3600 " " F.3: 3600 " "	1
	F.1: 4800 " " F.2: 800 " " F.3: 400 " "	
BESTR. MIT SCHNELLEN ELEKTR. (1)	5900 R/MD	1 N = 75

Tabelle 9.

Vergleich zwischen der Seite der Ablatio mammae und der Seite der Bestrahlung. (N = 75)

KRITERIENKOMBINATION	FALLZAHL
Ablatio re.	
Bestrahlung re.	37
Ablatio re.	
Bestrahlung beidseits	1
Ablatio li.	
Bestrahlung li.	34
Ablatio beidseits	
Bestrahlung re.	1
Ablatio beidseits	
Bestrahlung li.	1
Keine Ablatio	
Bestrahlung li.	1
	N=75

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß von 75 bestrahlten Patientinnen

38 rechtsseitig,

36 linksseitig und

1 beidseitig bestrahlt wurden.

Diese Aufschlüsselung nach rechts- oder linksseitiger Bestrahlung war bei der Untersuchung der " reaktiven Mehrdurchblutung " der bestrahlten Seite von Bedeutung.

Es wird später noch darauf eingegangen.

Verlaufskontrollen.

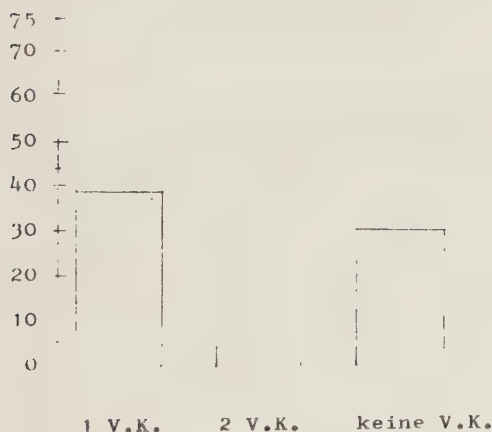
(vgl. auch Tabelle 4 !).

In 44 (56,8%) von 75 Fällen wurden szintigraphische und röntgenologische Verlaufskontrollen in einem Abstand von 2 Wochen bis zu 29 Wochen (Durchschnitt : 8,3 Wochen) durchgeführt.

Dabei handelte es sich in 39 Fällen (50,2%) um 1 Verlaufskontrolle
in 5 Fällen (6,6%) um 2 Verlaufskontrollen.

FALLZAHL

(N=75)



1.1.2. Röntgenologische Beurteilungskriterien.

Unter Berücksichtigung der Zeitdauer nach Bestrahlung beurteilten wir 124 Röntgenbilder von behandelten Mammacarcinom-Patientinnen, wobei wir jenen Veränderungen, die nur auf dem Lungenröntgenbild nach Bestrahlung vorhanden waren, besondere Beachtung schenkten.

In der Beurteilung gingen wir nicht auf eine Ausdehnung der strahleninduzierten Erscheinungen über bestimmte Lungengebiete ein, wie sie teilweise im Schrifttum (12, 21) angegeben werden. (vgl. hierzu Tabelle 3 !).

Auch Pleura- oder Zwerchfellbeteiligung, sowie Verziehungen des Mediastinums, welche von anderen Autoren (12, 21, 35, 115) bei der röntgenologischen Beurteilung der Strahlenpneumonitis und Strahlenfibrose herangezogen werden, gingen nicht in unsere Beurteilung ein.

Wir legten übereinstimmend mit ENGLSTAD (22), FREID u. GOLDBERG (35) und NOTTER (79) besonderen Wert auf eine möglichst exakte Definition der Erscheinungsform der einzelnen Verschattungen.

Hierbei nahmen wir folgende Einteilung der strahleninduzierten Erscheinungen vor :

1. Strahlenpneumonitis
2. Leichte Strahlenfibrose
3. Ausgeprägte Strahlenfibrose

Flächenhafte Infiltrationen einerseits (" Strahlenpneumonitis ") streifige Zeichnungsvermehrung andererseits (" Lungenfibrose ") galten als röntgenologische Befundkriterien für die Interpretation der pulmonalen Strahlenfolgen.

Chronisch entzündliche Residuen wurden als zusätzliche Kriterien herangezogen.

Bei der Strahlenfibrose lagen in verschiedenen Fällen kombinierte Bilder mit entzündlichen Infiltrationen neben streifigen Verdichtungen vor.

Die genannten Veränderungen waren nur dann exakt bewertbar, wenn vor Bestrahlung keine entsprechenden Verschattungen vorlagen.

1.2. Zur Klinik der untersuchten Polycythämia vera - Patienten.

Wie schon erwähnt, leiten sich die Beschwerden beim Krankheitsbild der Polycythämia vera primär von der erhöhten Gesamtblutmenge ab. Rubrocyanose, Splenomegalie, Kopfschmerzen, Schwindel, sowie Stauungslunge und Atemnot stehen dabei prozentual im Vordergrund. (46, 85).

1.2.1. Klinische Verlaufsdaten.

Bei der methodischen Klassifizierung unseres Krankengutes richteten wir uns nach folgenden Untersuchungskriterien :

- a) Die subjektiven Beschwerden ergeben sich aus der erheblichen Plethora. Es lassen sich Kopfschmerz, Schwindel, Atemnot und Blutwallungen beobachten. Bei älteren Patienten tritt gelegentlich ein Hypertonus auf.
- b) Der objektive Untersuchungsbefund ist durch Rubrocyanose, rotsträhnige Augen (Fundus polycythemicus), in 2/3 der Fälle durch Milzschwellung, seltener (in 1/3 der Fälle) durch Lebervergrößerung charakterisiert.
- c) Hämatologische Befunddaten.

Das Blutbild wird von der hochgradigen Vermehrung der Erythrocyten beherrscht. Durch die erhöhte Blutviskosität ist die BKS stark verlangsamt, manchmal nicht mehr ablesbar. Der Hb-Gehalt steigt auf Werte über 18 g% an, und der Hämatokritwert ergibt sich dann zu 55 und mehr.

Myelotomie.

Die Myelotomie ist eine wichtige Untersuchungsmethode bei Diagnose und Kontrolle der Polycythämia vera. (Das Untersuchungsmaterial sind Markzylinder aus dem Os ileum.)

Sie wird regelmäßig vor einer Therapie mit radioaktivem Phosphor durchgeführt, denn man muß das Vorhandensein einer evtl. beginnenden Myelosklerose ausschließen können. Derartige Fälle würden durch ³²P

- Therapie in das Vollbild der Myelosklerose übergehen. Die Myelotomie ist nach BURCKHARDT (10) in Bezug auf das Krankheitsbild der Polycythämia vera in keinem Fall irreführend und in keinem Fall uncharacteristisch. In 74,5 % ist sie signifikant für das Krankheitsbild.

Ein typisch polycythämisches Mark zeigt eine hyperaktive Myelopoese mit starker Vermehrung von z.T. Megakaryocyten. Es lassen sich meist Sinushyperplasie, reticulinfasrige Gerüstsklerose des Markes, sowie beginnende Gefäßsklerose feststellen.

Im weiteren Verlauf der Krankheit zeigt das histologische Bild nach Myelotomie eine zunehmende Fibrosierungstendenz des Knochenmarks und eine Zunahme der Gefäßveränderungen.

Die Steigerung der Knochenmarksaktivität betrifft nicht allein die Erythropoese, sondern greift auch auf die übrigen Markanteile über, was sich in den erhöhten Leukocyten - und Thrombocytenwerten dokumentiert und durch den Knochenmarksbefund bestätigt wird.

Zur differentialdiagnostischen Abgrenzung gegen die Polyglobulie wird der bei der Polycythämia vera erhöhte Wert der alkalischen Leukocytenphosphatase (ALP) herangezogen. (45).

Der Zeitpunkt der Diagnosestellung lag bei 15 Polycythämia vera-Patienten zwischen 1 und 13 Jahren zurück, sodaß sich eine durchschnittliche Erkrankungsdauer von 6,9 Jahren ergab.

1.2.2. Röntgenologische Beurteilungskriterien.

Zur Beurteilung der Röntgenbilder der Polycythämia vera-Patienten dienten folgende Richtlinien :

- a) Der peripheren und perihilären Lungenstauung kam in der Gesamtbeurteilung des Röntgenbildes nur eine sekundäre Bedeutung zu, da sie für das Krankheitsbild der Polycythämia vera nicht spezifisch ist.
- b) Bei der fibrotischen Zeichnungsvermehrung über den Lungen, welche bei unseren Patienten röntgenmorphologisch diagnostizierbar war, handelte es sich ausschließlich um leichtere Fibrosen, gekennzeichnet durch eine nur mäßig ausgeprägte kleinfleckige bis streifige Verdichtung.

2. Technische Durchführung.

2.1. Gewinnung und Herstellung des ^{113m}In -Fe-Hydroxyd-Makrokolloid.

Indium wurde 1863 von REICH und RICHTER in Freiburger Zinkblende entdeckt. Den Namen erhielt das Element nach der indigoblauen Farbe, die beim Erhitzen seiner Verbindungen im Bunsenbrenner auftritt.

Das Element mit der Ordnungszahl 49 steht in der 3. Hauptgruppe des Periodischen Systems. In der Natur kommen die Isotope 115 (zu 95,67 %) und 113 (zu 4,33 %) vor. Indium ist ein 3-wertiges Ion. Als solches bildet es leicht Chelate mit Komplexbildnern.

Indiumsalze gelten als stark toxisch. Bei Anwendung von 10^4 fachen Mengen der zur Lungenszintigraphie erforderlichen Dosis ergaben sich jedoch im Tierversuch keinerlei Gewebeschädigung oder Entzündung. (101).

Die bei der Szintigraphie verwendeten Mengen an inaktiver Substanzmenge betragen Bruchteile von Nanogramm. So enthält 1 mCi ^{113m}In -Fe-Hydroxyd-Makrokolloid 0,1 μg Indium.

In der Nuklearmedizin wird in zunehmendem Maße ^{113m}In zur Szintigraphie verwendet, da dieses Radionuklid bzw. dessen chemische Verbindungen (" Radiopharmaka ") diagnostisch universell verwendbar sind. (vgl. hierzu auch Tabelle 2 !).

Der ^{113}Sn - $^{113\text{m}}\text{In}$ - Generator.

Das Generatorsystem ^{113}Sn - $^{113\text{m}}\text{In}$ wurde von SUBRAMANIAN u. Mc AFEE (102) beschrieben.

Wir verwendeten einen ^{113}Sn - Generator, der 10 mCi $^{113\text{m}}\text{In}$ an eine Zirkoniumoxydsäule gebunden enthielt.

Das vom Reaktor kommende ^{113}Sn wird in 3 - 6 normaler Salzsäure gelöst. Durch Einleiten von Chlorgas erreicht man, daß alles Zinn als SnCl_4 vorliegt. Die Lösung wird mit destilliertem Wasser auf 0,3 - 0,5 normal verdünnt und langsam durch eine Zirkoniumoxyd-austauschersäule gegeben. Nach Aufbringen des Zinn wird die Säule mit 0,1 normaler Salzsäure gewaschen.

Das Tochterisotop ist mit 0,05 n HCl eluierbar. Wegen der kurzen Halbwertszeit des $^{113\text{m}}\text{In}$, kann der Generator mehrfach am Tage eluiert werden. Die Ausbeute sollte bei der ersten Elution bei 80 - 90 % liegen. Die Abhängigkeit der theoretischen Ausbeute von der Zeit zeigt das folgende Diagramm.

THEORETISCHE AUSBEUTE (%)



Erläuterung zum Diagramm :

Wurde der Generator eluiert (Punkt 0), so beträgt die Ausbeute nach 3 Stunden nur 70 %, d.h. man kann nur 70% von der Gesamtkapazität des 10 mCi-Generators erhalten, also 7 mCi (70% von 10mCi.) Mit zunehmender Zeit wird diese Ausbeute an Radioaktivität größer; 10 Stunden nach der ersten Elution steht die 100 % ige Kapazität des Generators (10 mCi) wieder zur Verfügung.

Herstellung des ^{113m}In -Fe-Hydroxyd-Makrokolloid.

Das aus dem Generator gewonnene Eluat kann nach verschiedenen Methoden in verschiedene Derivate abgewandelt werden.

Zur Herstellung des ^{113m}In -Fe-Hydroxyd-Makrokolloid verfahren wir im Prinzip nach der von STERN (101) bzw. GOODWIN (41) angegebenen Methode wie folgt :

1. Steriles Reaktionsgefäß mit Magnetührstäbchen
2. 8,0 ml Eluat in 0,05 n HCl Lösung A
Rühren
3. 0,3 ml FeCl_3 -Lösung Lösung C
Rühren
4. 1,2 ml 0,5 n NaOH Lösung E
Rühren
5. 10 Minuten in kochendem Wasserbad erhitzen.
6. 1,0 ml 10 %ige Gelatine hinzufügen Lösung B
Rühren
7. 3,0 ml Pufferlösung G Lösung G
Rühren

Erklärung zu den angegebenen Lösungen :

Lösung A (steril)

0,05 n HCl in 1000 ml Durchstechflaschen

Lösung B (steril)

10% ige Gelatine in dest. Wasser in 10 ml Durchstechflaschen

Lösung C (steril)

Eisen III Chlorid-Lösung in 10 ml Durchstechflaschen

Lösung E (steril)

0,5 n NaOH in 30 ml Durchstechflaschen

Lösung G (steril)

Pufferlösung G in 30 ml Durchstechflaschen :

0,45 m Na_2HPO_4 x 2 H_2O	90 ml	pH 8,0
0,45 m KH_2PO_4	10 ml	

Die genaue Einhaltung der Herstellungsvorschrift ist von entscheidender Bedeutung, da Teilchengröße und Verteilung der Radio-Indiumkolloide durch folgende Faktoren beeinflußt werden :

a) Durch Dauer und Intensität der Betätigung des magnetischen Rührwerkes. Zu langes oder zu starkes Rühren bewirkt die Herstellung eines Kolloids mit einem Partikeldurchmesser von $< 10 \mu$, sodaß die Lungenkapillaren passiert werden. (52).

b) Durch die Dauer der Erwärmung :

Die durch langes Erwärmen verkleinerten Partikel passieren die Lungenkapillaren und lagern sich vorwiegend in der Leber an.

Es ist ferner bekannt, daß der pH der Injektionslösung die qualitative Organverteilung beeinflußt. (43, 52). So findet sich nach Injektion einer Lösung von pH=3,5 ein größerer Teil der Aktivität in Knochenmark und Leber, während nach Injektion einer Lösung von pH=6,0 ein vorwiegend milzgängiges Kolloid entsteht.

2.1.1. Zur Kernphysik und Radiochemie.

Generatorsystem.

Kernumwandlungen durch Beschuß mit Neutronen ermöglichen eine Aktivierung von Elementen, sodaß künstliche radioaktive Elemente verfügbar werden. Als Geschosse zur Einleitung von Kernreaktionen werden Neutronen verwendet. Neutronen können geeignete Kerne, wie z.B. Indiumkerne aktivieren.

Um kurzlebige Radioisotope auch am reaktorfernen Ort zur Verfügung zu haben, bedient man sich der sog. Radionuklid - Generatoren.

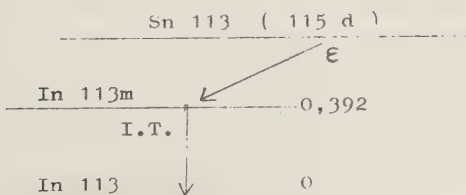
Das Mutterisotop von ^{113m}In ist ^{113}Sn . ^{113}Sn wird durch Neutronenbeschuß von ^{112}Sn im Reaktor gewonnen.

^{113}Sn hat eine Halbwertszeit von 115 Tagen. Unter Elektroneneinfang (Gammastrahlung, 255 KeV) wandelt es sich in das Isotop ^{113m}In um.

^{113m}In hat eine Halbwertszeit von 1,66 Stunden und sendet eine reine 393 KeV Gammastrahlung aus. Aufgrund von Sekundärprozessen im Atom beträgt die Photonenausbeute nur 55% für den 393 KeV-Übergang. (57). Endstufe ist das stabile ^{113}In .

Eine Übersicht gibt das folgende Zerfallsschema des ^{113}Sn .

ϵ = Elektroneneinfang I.T. = Internal Transition



Radiochemische Daten.

Die bisher in der Literatur angegebenen Aktivitätshöhen zur Lungenszintigraphie unter Verwendung von $^{113m}\text{In-Fe-Hydroxyd-Makrokolloid}$ liegen bei 2 mCi. (41, 101).

Die Partikel haben eine hohe spezifische Aktivität; sie liegt bei 50 uCi / $\mu\text{g } ^{113m}\text{In-Fe-Hydroxyd-Makrokolloid}$. (41).

Die Menge des Materials, welches zur Injektion benötigt wird, wird durch die hohe spezifische Aktivität herabgesetzt.

Für ein optimal auswertbares Lungenperfusionsszintigramm sollte eine Partikelzahl von ca. 150000 Partikeln vorliegen. (113).

Einen Überblick über die Strahlenbelastung (in rad) der verschiedenen Organe gibt folgende Aufstellung.(nach IBRAHIM,56).

Zum Vergleich ist die erheblich höhere Strahlenbelastung bei Applikation von ^{131}J angegeben.

Dosis		Lunge	Leber	Ganzkörper	Blut	Gonaden	
						m.	w.
1mCi ^{113m}In		0,73-0,80	0,031	0,0159	0,002	0,0085	0,0243
,3mCi ^{131}J		1,9	0,397	0,103	0,37-0,62	0,043	0,105-0,1

2.1.2. Nuklearbiologische Aspekte.

Wie aus der Gegenüberstellung der beiden Radiopharmaka (56) hervorgeht, ist ^{113m}In vom Aspekt der Strahlenbelastung dem ^{131}J vorzuziehen. Weitere Vorteile, welche eine zunehmende Anwendung des ^{113m}In als berechtigt erscheinen lassen, werden im Kapitel: DISKUSSION abgehandelt.

Die Herstellung des $^{113m}\text{In-Fe-Hydroxyd-Makrokolloid}$ erfordert wenig Aufwand und nimmt nur ca. 15 Minuten in Anspruch. Eine Blockade der Schilddrüse ist hier nicht erforderlich, da das Element keine Organaffinität gegenüber der Schilddrüse zeigt.

^{113m}In kann als kurzlebiges Radionuklid in relativ hoher Aktivität injiziert werden, ohne daß eine Erhöhung des Strahlenrisikos für den Patienten zu befürchten wäre. Dieses scheinbare Paradoxon erklärt sich aus der kurzen Halbwertszeit und aus der Eigenschaft des ^{113m}In , reine Gammastrahlen (ohne primäre Betastrahlung) auszusenden. Die Energie der Gammastrahlen ist so groß, daß sie vom Körpergewebe nur wenig absorbiert werden. Wegen der fehlenden Betastrahlenemission entfällt außerdem eine kritische Organbelastung des Lungenparenchyms.

Metabolismus.

Nach intravenöser Gabe des $^{113m}\text{In-Fe-Hydroxyd-Makrokolloid}$ befinden sich nach 10 Minuten ca. 85% der verabfolgten Menge in der Lunge, rd. 5% in der Leber und rd. 1% im Blut. Die biologische Halbwertszeit des Kolloids in der Lunge beträgt 10 bis 12 Std. Nach 10 Std. befinden sich 47% der injizierten Aktivität in der Leber, deren RES Partikel von unter 10 μ Größe retiniert. (101).

2.2. Prinzip der Szintigraphie und des benützten Scanners.

" PICKER - Magna - Scanner V ".

Zur Aufzeichnung der Szintigramme benützten wir den PICKER - Magna - Scanner V. Er besteht aus dem Szintillationsdetektor bzw. Szintillationszähler mit einem Szintillationskristall und einem Photomultiplier. Der 5 - Zoll - Kristall besteht aus thallium-aktiviertem Na-Jodid.

Die Ansprechwahrscheinlichkeit eines Na-Jodid-Kristall von 3 inch Durchmesser und 2 inch Dicke beträgt 85%. (84). Die verhältnismäßig hohe Energie der Strahlung erfordert Kollimatoren mit dickeren Septen, denn die Hälfte der Strahlung wird erst durch eine Schichtdicke von ca. 8 cm absorbiert. Andererseits muß durch die Verwendung von Kollimatoren mit dickeren Septen eine geringere szintigraphische Auflösung in Kauf genommen werden. (84).

Bei Verwendung von Kollimatoren mit dünnen Septen fällt der durch die zunehmende Septenpenetration bedingte Streustrahlenanteil störend ins Gewicht, sodaß die effektive Zählrate und das szintigraphische Auflösungsvermögen beeinträchtigt werden. Wir wählten einen 85 - Groblochkollimator, bei welchem zwischen 10 und 14 cm eine Photonen ausbeute entsprechend der 85% Isoimpulslinie erfolgt. Der 85 - Groblochkollimator ist eine Bleiblenne vor dem Strahlenempfänger, der die Zählgengenauigkeit durch Verminderung des Nulleffektes und durch Erhöhung des " Nutzstrahlenfeldes " verbessert. Die aus dem Körper austretende Gammastrahlung trifft den Szintillationskristall und erzeugt Lichtblitze.

Nach Verstärkung der Lichtphotonen im Photomultiplier werden diese durch das synchron mit dem Detektor laufende Schreibsystem in Form von Strichen optisch dargestellt. (D o t s c a n). Die Szintigramme oder " scans " entstehen dadurch, daß der Strahlungsdetektor mit dem Szintillationskristall zur Messung der Aktivitätsverteilung kontinuierlich und mäanderförmig über den Thorax fährt, und ein mechanisch gekoppeltes Schreibwerk dieser Abtastbewegung folgt, wodurch sich ein nach Ausdehnung und Topographie entsprechendes Lungenimpulsmuster darstellt.

Wir unterscheiden

- a) die konventionelle Szintigraphie mit bewegtem Strahlungsdetektor, und
 - b) die sog. Funktions- oder Sequenzszintigraphie mit stehendem Strahlungsdetektor (" S z i n t i l l a t i o n s - k a m e r a "). In beiden Fällen wird die Verteilung der radioaktiven Substanz in den Lungen aufgrund ihrer aus dem Körper austretenden Strahlung abgebildet. Die Kamera ermöglicht über die konventionelle Szintigraphie hinaus die Beobachtung der Radioaktivitätskinetik in Serienfotoszintigrammen. Dadurch können schnelle Funktionen (Durchblutung) erfaßt werden. (14, 54, 70, 76).
- Dadurch, daß die radioaktiv markierten Kolloidpartikel als " strahlende Mikroemboli " in der Lunge festgehalten werden, läßt sich eine flächenhafte Abbildung der räumlichen Aktivitätsverteilung gewinnen, wie sie der Lokalisation innerhalb dieser Körperregion entspricht.

Der " Szintiscanner " vermittelt also ein 2-dimensionales Bild der Aktivitätsverteilung in der Lunge, da diese Aktivitätsverteilung dem Ausmaß der intrapulmonalen Durchblutung proportional ist, und die Farbunterschiede von den Aktivitätsunterschieden in der korrespondierenden Körperregion abhängen; somit entspricht das dargestellte Impulsmuster der Aktivitätsverteilung bzw. der Durchblutungsverteilung in der Lunge. Zonen geringer oder hoher Aktivitätsanreicherung stellen sich durch schwächere oder stärkere Strichdichte und - im Colorszintigramm - durch unterschiedliche Farbqualität dar.

C o l o r s z i n t i g r a p h i e .

Die Detailerkennbarkeit läßt sich noch wesentlich erhöhen durch Registrierung in mehreren Farben. Dabei ist jeder Impulshöhe ein bestimmter Farbbereich zugeordnet, z.B.: maximale Impulszahl = rote Farbe. Beim Mehrfarbendruck wird der Informationsgehalt der Szintigramme also durch zusätzliche Farbaufteilung verbessert.

Bei der Colorscan-Einrichtung des PICKER - Magnascanner V wird ein Farbband verwendet, dessen verschiedenfarbige Bahnen jeweils einem bestimmten Impulsratenbereich zugeordnet sind, und welches von einem Ratemeter (Zählratenmesser) gesteuert wird. 8 verschiedene Farben sind von weiß über schwarz bis dunkelrot in spektraler Verteilung angeordnet, wobei für jeden der 12,5% - Bereiche eine andere Farbe aufgezeichnet wird. Der maximalen Impulsrate (Radioaktivitätsmaximum) ist die Farbe rot zugeordnet.

Zusätzlich kann das Szintigramm auf Röntgenfilm fotografisch aufgezeichnet werden, (sog. C o l o r d i s p l a y) wobei sich die Aktivitätsdichte in entsprechend zugeordneten Grauwerten darstellt.

2.3. Szintigraphische Untersuchungsbedingungen und Auswertung.

2.3.1. Zur Einstelltechnik.

141 Scans wurden in der Regel nach den gleichen technischen Bedingungen angefertigt.

Vor Untersuchungsbeginn wird am Szintigraphen zunächst der dem Nuklid entsprechende Impulshöhenbereich (in KeV) eingestellt. Durch einen Impulshöhen-Analysator wird dieser Bereich zwischen 350 KeV (lower level) und 450 KeV (upper level) festgesetzt. Das Radioaktivitätsmaximum, die höchste Zählrate ($N_{\max}$, gemessen in Impulsen / min = counts per minute = cpm) steht zur Geschwindigkeit v (scan speed, gemessen in cm / min) in direkter Relation und ist umgekehrt proportional dem Dotfaktor bzw. Untersetzungsfaktor p , wie folgende Formel zeigt :

$$v = \frac{N_{\max}}{p \times 13}$$

Das Radioaktivitätsminimum, die geringste Zählrate (gemessen in Impulsen / min = counts per minute = cpm), ist bestimmender Faktor für die Einstellung der Nullpunktsunterdrückung (Background-Cutoff, gemessen in %).

Die sog. Hintergrundsaktivität (Background-activity, gemessen in Impulsen / min = counts per minute = cpm) soll möglichst gering gehalten werden, da eine scharfe Organabgrenzung sonst nicht gewährleistet ist.

Der Zeitfaktor (time constant) wurde konstant auf 0,1 , der Zeilenabstand (line spacing) auf 3 mm eingestellt.

Nach Gabe einer durchschnittlichen Dosis von 2 mCi lagen die Maximumwerte im allgemeinen zwischen 12000 und 20000 cpm, was eine scan speed von etwa 90 cm/min, und einen Dotfaktor von 8 oder 16 erforderte.

Das Radioaktivitätsminimum wurde unterhalb des rechten Rippenbogens eingestellt; hier ist die geringste Impulsrate zu verzeichnen. Von diesem Punkt aus wurde dann die Lunge von kaudal nach kranial szintigraphisch aufgezeichnet, um möglichst wenig Leber-Aktivität in das Bild zu bekommen. (91, 92).

Nach Aufzeichnung des Lungenimpulsmusters wurde durch nochmaliges gezieltes Abfahren der Lunge die Impulsrate (apikal, medial und basal) jeder Lungenseite festgestellt.

Wir injizierten jeweils sofort nach Herstellung des $^{113}\text{mIn-Fe}$ -Hydroxyd-Makrokolloid durchschnittlich 2 mCi Aktivität in 2 - 3 ml Lösung langsam in die Cubitalvene.

Die Injektion wurde fast ausschließlich am liegenden Patienten vorgenommen. Von 141 Scans sind nur 9 nach Injektion im Stehen angefertigt worden.

Die Anfertigung eines Szintigramms dauerte etwa 30 Minuten.

2.3.2. Zur Auswertung.

141 Lungenperfusionsszintigramme wurden von uns auf die Frage nach dem Erscheinungsbild bei pulmonalen Strahlenfolgen hin geprüft und beurteilt. Nach Vergleich der szintigraphischen Befunde mit röntgenologischen und klinischen Ergebnissen, wurde zu den einzelnen Fragen Stellung genommen und nach Zusammenhängen geforscht. Um eine möglichst exakte Beurteilung zu erreichen, zogen wir stets das normale Erscheinungsbild des Lungenperfusionsszintigramms orientierend in Betracht:

Das normale Lungenszintigramm läßt eine symmetrische Verteilung der Radioaktivität über und in beiden Lungen entsprechend der praktisch seitengleichen Durchblutung erkennen. Die flächenhaft, d.h. 2 - dimensional registrierte Radioaktivität wird von der räumlichen Verteilung der radioaktiven Partikel, damit von der Form des Raumes und somit auch vom Ausmaß des Lungenparenchyms bestimmt. Das Szintigramm der normalen Lunge zeigt folglich das Maximum an Radioaktivität im Bereich des größten Lungendurchmessers, also etwa im Verlauf der Mamillarlinie. Der Volumenabnahme in den lateralen, apikalen und medialen Lungenpartien entspricht im Szintigramm ein aktivitätsarmer Randsaum. Die Intensitätsabnahme der Radioaktivität caudal- und lateralwärts ist zusätzlich durch eine " respiratorische Verwischung " infolge der Zwerchfell- bzw. Thoraxbewegung während der Anfertigung des Szintigramms bedingt. (Bewegungsunschärfe).

Herz und Mediastinum sind im normalen Lungenszintigramm ausgespart, weil die applizierten radioaktiven Partikel nahezu ausschließlich in den Lungenkapillaren fixiert werden. Eine gleichmäßige Verteilung der Radioaktivität über apikale und basale Lungenbezirke erhält man, wenn die Injektion im Liegen erfolgt. (19, 31, 52, 87). Bei der Injektion im Stehen reichern unter dem Einfluß des hydrostatischen Druckes die basalen Lungenpartien die radioaktiv markierte Substanz deutlich stärker an als die apikalen. (Gravitationseffekt) (19).

Das normabweichende Lungenperfusionsszintigramm bietet Merkmale ausschließlich in Richtung einer Verminderung der Radioaktivitätsanreicherung in den Lungen.

Die flächenhafte Registrierung erlaubt speziell mit der Colorscanning - Technik diese Fixationsminderung zu beurteilen hinsichtlich :

- a) G r a d der Radioaktivitätsanreicherung bzw. intrapulmonale Partikelfixation,
- b) L o k a l i s a t i o n ,
- c) A u s d e h n u n g und A u s m a ß eines Radioaktivitätsdefektes.

Damit ist folgende, grundlegende Einteilung der bildmäßigen Merkmale möglich :

1. die Fixation der Partikel ist in einem umschriebenen, unterschiedlich großen und gestalteten Bezirk der Lunge vermindert oder aufgehoben. Die Begrenzung dieses Fixationsdefektes entspricht nicht den anatomisch -

präformierten Lungengrenzen wie Segment, Lappen oder ganze Lunge:

Umschriebener Defekt.

2. Die Fixation der Partikel ist in einer Ausdehnung, die einem Lungensegment entspricht, vermindert oder aufgehoben: Segmentaler Defekt.

3. Die Fixation der Partikel ist in einem Lungenlappen vermindert oder aufgehoben : Lobärer Defekt.

In unserer Auswertung unterteilten wir (unter Einbeziehung der eben genannten Kriterien der Ausdehnung) den Grad der Durchblutung in folgende Begriffe :

- a) Homogene Aktivitätsverteilung
- b) Diffuse Verminderung der Aktivitätsanreicherung
- c) (totaler) Speicherausfall.

Ebenso schenken wir der Lokalisation der entsprechenden Durchblutungsstörungen, insbesondere beim Vergleich mit dem Röntgenbild, besondere Beachtung.

Die röntgenologisch sichtbare Lungenstruktur erlaubt aus der Relation Luft / Gewebe Rückschlüsse auf den Luftgehalt zu ziehen, jedoch ist die Aussage bzgl. der Belüftung begrenzt und bzgl. der Perfusion absolut illusorisch. Bei der Lungenszintigraphie dagegen informiert die Fixation der etikettierten Makroaggregate im kapillaren Stromgebiet des Lungenkreislaufs über die Durchblutung der Lungen in Bezug auf die Quantität und auf die Topik. Damit wird eine Lungenpartialfunktion , nämlich die Perfusion, beurteilbar, was bisher mit der einfachen Röntgenuntersuchung nicht

möglich gewesen war.

Die Koppelung von Gasaustausch und Durchblutung in der Lunge ermöglicht darüber hinaus " okkulte " Belüftungsstörungen mit Hilfe der Lungenszintigraphie vorzeitiger zu diagnostizieren, als es mit der Röntgenuntersuchung gelingen kann.

IV. ERGEBNISSE

1. Mammacarcinom - Patientinnen.

1.1. Frequenz pulmonaler Strahlenfolgen im Röntgenbild.

Nach Megavolt - Therapie bei 75 Fällen von Mammacarcinom zeigten sich in 37,3% (= 28 Pat.) spezielle Bestrahlungsfolgen auf der bestrahlten Lunge in folgender Verteilung :

in 12% (= 9 Pat.) Strahlenpneumonitiden ;
von diesen traten 55,5% (= 5 Pat.) nach rd. 10 Wochen,
22,2% (= 2 Pat.) nach rd. 23 Wochen
und 22,2% (= 2 Pat.) sofort im Anschluß
an die Bestrahlung auf.

in 12% (= 9 Pat.) Leichte Fibrosen ;
von diesen waren 66,6% (= 6 Pat.) nach rd. 8 Wochen,
22,2% (= 2 Pat.) nach rd. 17 Wochen
und 11,1% (= 1 Pat.) nach rd. 2 Wochen
erfaßbar.

in 13,3% (= 10 Pat.) Deutliche Fibrosen ;
von diesen wurden 40,0% (= 4 Pat.) nach rd. 8 Wochen,
40,0% (= 4 Pat.) nach rd. 22 Wochen
und 10,0% (= 1 Pat.) nach 2 Jahren
sichtbar.

in 62,7% (= 47 Pat.) waren keine pulmonalen Strahlenfolgen
nachweisbar.

1.2. Frequenz pulmonaler Strahlenfolgen im Szintigramm.

Die von uns an 75 Mammacarcinom-Patientinnen durchgeführten Lungenperfusionsszintigraphischen Untersuchungen ergaben in 9 Fällen (13 %) Durchblutungsstörungen nach folgender Verteilung :

- 4 mal eine Strahlenpneumonitis,
- 4 mal eine deutliche Fibrose,
- 1 mal eine leichte Fibrose.

Die Strahlenpneumonitis verifizierte sich als Durchblutungs-minderung, welche 2 mal im Oberfeld lokalisiert war, 2 mal den gesamten bestrahlten Lungenflügel betraf.

Die deutliche Fibrose stellte sich 3 mal als totaler Aktivitätsausfall, 1 mal als subtotaler Speicherungs-ausfall im Spitzenfeld dar.

Die leichte Fibrose wurde durch Minderung der Aktivitäts-anreicherung im Spitzenfeld diagnostiziert.

Reaktive Mehrdurchblutung.

Um auch die schon erwähnte Erscheinung der reaktiven Mehrdurchblutung der Lunge als ersten Hinweis auf ein entzündliches Geschehen zu prüfen, wurden bei 32 von 75 Mammacarcinom-Patientinnen unmittelbar nach Bestrahlungsabschluß jeweils 1 Szintigramm angefertigt. Der Zeitabstand nach Beendigung der Radiatio lag zwischen 1 und 11 Tagen.

Wie aus Tabelle 10 zu entnehmen ist, konnten wir in 3 Fällen keinerlei Abweichungen der normalen Lungendurchblutung feststellen, bei den übrigen 29 Patientinnen jedoch waren eindeutig veränderte Durchblutungsverhältnisse zu beobachten.

Tabelle 10 : Gegenüberstellung der Durchblutungsverhältnisse auf bestrahlter Lungenseite direkt nach Bestrahlungsabschluß anhand lungenperfusionsszintigraphischer Untersuchungen. (N = 32).

BESTRAHLTE LUNGENSEITE	FALLZAHL		
	Mehr- durchblutung	Minder- durchblutung	Normale Durchblutung
<u>Rechts</u> (gesamt 18)	12	4	2
<u>Links</u> (gesamt 14)	4	9	1
N = 32	16	13	3

Insgesamt kam es in 16 von 32 Fällen zu einer r e a k t i v e n Mehrdurchblutung der bestrahlten Lungenseite, (davon 2 mal nur im Spitzengebiet, 14 mal war die gesamte bestrahlte Seite relativ stärker durchblutet), 13 mal war eine Minderdurchblutung der bestrahlten Lungenseite zu verzeichnen (davon 3 mal im basalen Abschnitt und 4 mal im Spitzengebiet).

In 21,3% (16 Pat.) der genannten Fälle zeigte sich also eine reaktive Mehrdurchblutung der bestrahlten Lungenseite unmittelbar post radiationem. Von diesen 16 Fällen entwickelten 2 Patientinnen deutliche Fibrosen, 4 Patientinnen leichte Fibrosen und eine Patientin eine Strahlenpneumonitis, sodaß 16 Befunde einer reaktiven Mehrdurchblutung später 7 Fälle pulmonaler Strahlenfolgen nach sich zogen. Ferner lag bei den insgesamt 18 rechtsseitig bestrahlten Patientinnen die Zahl der reaktiven Mehrdurchblutung der bestrahlten Seite relativ höher (12 / 18) als bei den linksseitig bestrahlten Patientinnen (4 / 14).

1.3. Vergleich zwischen Szintigramm und Röntgenbild.

Wie aus den oben genannten Ergebnissen hervorgeht, ist eine Übereinstimmung röntgenologischer und szintigraphischer Befunde bzgl. pulmonaler Strahlenfolgen (alle strahlen-induzierten Erscheinungen zusammengenommen) nur in 9 Fällen (32,1 %) gegeben. (Von 28 Fällen mit röntgenologisch erwiesenen Strahlenfolgen waren nur 9 Fälle auch im Szintigramm erfaßbar !). In 8 Fällen mit leichter Fibrose, in 6 Fällen mit deutlicher Fibrose und in 5 Fällen mit Strahlenpneumonitis war also das Röntgenbild zur Diagnose pulmonaler Strahlenfolgen von größerem Wert.

Um unsere röntgenologischen und lungenperfusionsszintigraphischen Ergebnisse optimal verwerten zu können, setzten wir die einzelnen pulmonalen Strahlenfolgen sowohl zur Histologie der Mammacarcinome als auch zur Bestrahlungsdosis in Relation und forschten jeweils nach eventuellen ursächlichen Zusammenhängen.

In der folgenden Tabelle 11 sind die histologischen Befunde, wie sie bei 75 von uns untersuchten Mammacarcinom-Patientinnen vorgelegen hatten, in prozentualer Verteilung den röntgenologischen und szintigraphischen Befunden gegenübergestellt.

Tabelle 11 : Histologische Befunde in Beziehung zu röntgenologischen und szintigraphischen Ergebnissen bei 75 Mammacarcinom-Patientinnen. (N = 75).

HISTOLOGISCHE BEFUNDE	PULMONALE STRAHLENFOLGEN					
	RÖNTGENOLOGISCH			SZINTIGRAPHISCH		
	Str.Pn.	L.F.	D.F.	Str.Pn.	L.F.	D.F.
Ca.solidum simplex (28)(37,4%)	3	3	4	1	1	2
	10,7%	10,7%	14,2%	3,5%	3,5%	7,2%
gesamt :	35,6%			14,2%		
Ca.solidum scirrhosum (17)(22,7%)	1	2	3	-	-	1
	5,8%	11,6%	17,5%			5,8%
gesamt :	34,9%			5,8%		
Milchgangs- Ca. (10)(13,3%)	-	1	1	-	-	-
		10%	10%			
gesamt :	20%					
Ca.solidum simplex partim adenomatosum (8)(10,7%)	3	1	1	2	-	-
	37,5%	12,5%	12,5%	25%		
gesamt :	62,5%			25%		
Ca.solidum simplex partim scirrhosum (7)(9,3%)	2	-	1	1	-	1
	28,6%		14,3%	14,3%		14,3%
gesamt :	42,9%			28,6%		

HISTOLOGISCHE BEFUNDE	PULMONALE STRAHLENFOLGEN					
	RÖNTGENOLOGISCH			SZINTIGRAPHISCH		
	Str.Pn.	L.F.	D.F.	Str.Pn.	L.F.	D.F.
Ca. adenomatosum (4)(5,3%) gesamt :	-	2 50%	-	-	-	-
Fibroplast. Mamma-Ca. (1)(1,3%)	-	-	-	-	-	-
FALLZAHL INSGESAMT	9	9	10	4	1	4
	(28)			(9)		

Diese Tabelle 11 läßt zwar eine gewisse Häufung pulmonaler Strahlenfolgen beim Ca. solidum simplex vermuten, was aber sicher auf die Tatsache zurückzuführen ist, daß gerade diese histologische Form des Mammacarcinoms am häufigsten vorkommt; es sollte also diese Relation nicht überbewertet werden.

zu Tabelle 11 :

Str.Pn. = Strahlenspneumonitis

L.F. = Leichte Fibrose

D.F. = Deutliche Fibrose

Weiterhin prüften wir Ausmaß und Frequenz pulmonaler Strahlenfolgen in Beziehung zur verabreichten Strahlendosis. (Genaue Feldbezeichnungen und einzelne Dosisangaben hierzu sind in Tabelle 8 schon ausführlich zusammengestellt; s. S. 47).

Tabelle 12 : Verteilung pulmonaler Strahlenfolgen in Röntgenbild und Szintigramm unter Berücksichtigung der verabreichten Bestrahlungsdosis. (N = 75).

BESTRAHLUNGSDOSIS (in R)	FALLZAHL	PULMONALE STRAHLENFOLGEN					
		RÖNTGENOLOGISCH			SZINTIGRAPHISCH		
		Str.	Pn.	L.F. D.F.	Str.	Pn.	L.F. D.F.
Normaldosis (ND) (12800 R ^{60}Co)	67	8	8	10	3	1	4
		gesamt : 26			gesamt : 8		
Höher als ND	4	1	1	-	1	-	-
		gesamt : 2			gesamt : 1		
Niedriger als ND	3	-	-	-	-	-	-
Betatron (5900 R)	1	-	-	-	-	-	-
	N = 75	28			9		

Wenn man die Höhe der Bestrahlungsdosen einzeln in Beziehung setzt zum szintigraphischen und auch zum röntgenologischen Befund, so läßt sich kein Zusammenhang zwischen der Höhe der Strahlendosis und dem Auftreten von pulmonalen Strahlenfolgen erkennen. Nur in 2 von 4 Fällen, welche eine höhere als die Normaldosis erhalten hatten, war eine leichte Abweichung zu verzeichnen; einmal trat röntgenologisch und szintigraphisch eine Strahlenpneumonitis auf (mit Korrelat im Szintigramm), einmal zeigte sich röntgenologisch eine leichte Fibrose (ohne Korrelat im Szintigramm). Die restlichen, schon genannten pulmonalen Strahlenfolgen waren alle auf die Strahlenbehandlung mit der Normaldosis hin aufgetreten.

Verlaufskontrollen.

5 Patientinnen, bei denen pulmonale Strahlenfolgen nachgewiesen worden waren, kamen in verschiedenen Abständen zu szintigraphischen und röntgenologischen Verlaufskontrollen. Im ersten Fall war 4 Monate post radiationem röntgenologisch und szintigraphisch übereinstimmend eine Strahlenpneumonitis diagnostiziert worden. Eine Verlaufskontrolle 4 Monate später bot weder röntgenologisch noch szintigraphisch einen Hinweis auf eine noch bestehende Strahlenpneumonitis. Im 2 weiteren Fällen deckte die Verlaufskontrolle eine Fibrose auf, die sich nicht zurückgebildet hatte.

Bei den beiden Patientinnen, die 6 Wochen post radiationem (bzw. 5 Monate p.r.) im Röntgenbild eine Fibrose aufwiesen, die in beiden Fällen szintigraphisch nicht verifizierbar war, blieb die Fibrose 4 Monate später (bzw. 5 Monate später) röntgenologisch bestehen. Ein Korrelat zum szintigraphischen Befund war hier in beiden Fällen nicht vorhanden.

Eine Strahlenpneumonitis, die in 3 Monaten (bzw. in 1 1/2 Mon.) in eine Fibrose überging, ließ sich anhand von Verlaufskontrollen in 2 Fällen nachweisen. Bei einer der Patientinnen korrelierten Röntgenbild und Szintigramm bei der 1. und 2. Untersuchung ; die andere Patientin ließ in beiden entsprechenden Untersuchungen kein szintigraphisches Korrelat erkennen.

2. Polycythämia vera - Patienten.

2.1. Symptomatik und klinischer Verlauf.

Bei 15 Polycythämia vera - Patienten, die von uns untersucht worden waren, verteilten sich die klinischen Befunde wie folgt :

Tabelle 13 gibt Auskunft über die Häufigkeitsverteilung der wichtigsten Krankheitszeichen bei den von uns untersuchten Polycythämia vera - Patienten.

Tabelle 13

Häufigkeitsverteilung der Krankheitszeichen in % bei 15 Patienten mit Polycythämia vera.

Cyanose	85,7%
Kopfschmerz	78,5%
Schwindel	61,6%
Milzvergrößerung	66,6%
Lebervergrößerung	40,0%
Augenstörungen	40,0%
Stauungslunge	40,0%
Atemnot	20,0%
Blutwallung	13,3%
Schlaflosigkeit	13,3%

Komplikationen.

Aus der nächsten Zusammenstellung (Tabelle 14) ist die Verteilung der Komplikationen bei unserem Krankengut zu entnehmen.

Nach VIDEBEAK (111) zählen zu den häufigsten Komplikationen der Polycythämia vera die Hämorrhagien, Thrombosen, Magen-Darm-Ulcera sowie maligne Tumoren und Leukämie.

Die Untersuchungen, welche in unserer Klinik durchgeführt wurden, (85) stellen coronare Durchblutungsstörungen, Lungenfibrosen (24%) und Hypertonie in den Vordergrund.

Bei den in Tabelle 14 aufgeführten Lungenfibrosen handelt es sich um leichte Fibrosen, welche röntgenologisch das Bild einer leichten Zeichnungsvermehrung boten. Bei Überprüfung des Patientenguts ergab sich folgende Übersicht :

Tabelle 14.

Verteilung der Komplikationen in % bei 15 Patienten mit Polycythämia vera.

Varizen	33,3 %
Lungenfibrosen	26,6 %
Coronare Durchblutungsstörungen	20,0 %
Periphere Durchblutungsstörungen	20,0 %
Hypertonie	20,0 %
Spondylosis deformans	20,0 %
Lungenembolie	13,3 %

Erkrankungsdauer.

Zur Krankheitsdauer sind die betreffenden Aussagen aus Tabelle 17 zu entnehmen. 9 Patienten wiesen eine Krankheitsdauer zwischen 7 und 11 Jahren auf, 5 Patienten zwischen 1 und 5 Jahren, und bei einem Patienten betrug die Erkrankungsdauer 13 Jahre.

2.1.1. Hämatologische Untersuchungsbefunde.

Blutbild.

Die Blutwerte, wie sie bei den einzelnen Patienten im bisherigen Verlauf der Krankheit auftraten, sind in einer Übersichtstabelle zusammengestellt.

Unsere Patienten wurden auch zum Zeitpunkt der szintigraphischen und röntgenologischen Untersuchung einer Kontrolle der Blutwerte unterzogen. Hierbei lagen die Hb-Werte zwischen 77 % und 124 %. Der Gehalt der Erythrocyten betrug 4,5 Millionen / mm^3 bis 7,2 Millionen / mm^3 .

Größeren Schwankungen waren die Thrombocyten- und Leukocytenwerte unterworfen :

Thrombocyten : Werte von 140000 / mm^3 bis 520000 / mm^3

Leukocyten : Werte von 5300 / mm^3 bis 19200 / mm^3

Die Blutwerte zum Zeitpunkt des Szintigramms sind für die einzelnen Patienten in Tabelle 15 zusammengestellt.

Tabelle 15.

Blutwerte zum Zeitpunkt des Szintigramms bei 13 Patienten mit Polycythämia vera.

PATIENT	Hb (%)	ERYTHROCYTEN (Mio./mm ³)	THROMBOCYTEN (pro mm ³)	LEUKOCYTEN (pro mm ³)
A.B.(w.)	113	5,8	-	7200
J.B.(w.)	81	4,5	244000	9000
K.B.(w.)	77	5,4	152000	19200
W.D.(m.)	124	6,6	278000	7700
M.F.(w.)	102	6,4	478000	9300
A.H.(m.)	88	4,9	146000	8200
J.H.(m.)	101	4,4	520000	7900
M.J.(m.)	112	5,8	-	7500
M.K.(m.)	100	5,2	140000	8800
E.K.(m.)	94	6,8	250000	12900
E.R.(m.)	119	6,2	260000	8900
J.S.(m.)	113	5,8	214000	8200
H.S.(m.)	113	7,6	397000	12400
V.K.	103	7,2	140000	5300

(m.) = männlich

(w.) = weiblich

V.K. = Verlaufskontrolle

Myelotomie.

Bei 12 unserer Polycythämia vera - Patienten wurden Myelotomien durchgeführt. Die betreffenden Befunde im Einzelnen sind aus Tabelle 16 ersichtlich.

Tabelle 16

Einzelne Myelotomie-Befunde bei 12 Patienten mit Polycythämia vera.

PATIENT	MYELOTOMIE - BEFUND			
A.B.(w.)	Voll ausgeprägtes Bild der Polycythämia vera			
J.B.(w.)	Typisch	"	"	"
K.B.(w.)	Typisch	"	"	"
W.D.(m.)	Typisch	"	"	"
M.F.(w.)	Typisch	"	"	"
A.H.(m.)	Geringgradig	"	"	"
M.J.(m.)	Typisch	"	"	"
M.K.(m.)	Typisch	"	"	"
E.v.K.(m.)	Typisch	"	"	"
E.R.(m.)	Geringgradig	"	"	"
J.S.(m.)	Typisch	"	"	"
H.S.(m.)	Typisch	"	"	"

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, lagen in 10 Fällen typische Veränderungen, wie sie bei Polycythämia vera auftreten, vor.

2 Fälle dagegen zeigten nur ein geringgradig ausgeprägtes Bild. Die Befunde ließen keine Abhängigkeit bzw. Zusammenhang mit der Erkrankungsdauer o.ä. erkennen, wie aus einer zusammenfassenden Tabelle hervorgeht: Tabelle 17

2.1.2. Radiophosphorthherapie und Aderlaßtherapie.

15 Patienten wurden über einen Zeitraum von 1 bis 13 Jahren mit Radiophosphor behandelt. Die Anzahl der Therapien bewegte sich zwischen 1 und 4. Die dabei verabreichte Einzeldosis lag zwischen 4,0 mCi und 10,0 mCi, was eine durchschnittliche Einzeldosis von 6,03 mCi ergab.

Die Höhe der verabreichten Gesamtdosis pro Patient betrug 5,6 mCi bis 27,7 mCi. Die jährlich pro Patient verabfolgte Dosis lag zwischen 4,0 mCi und 7,5 mCi, im Durchschnitt 6,16 mCi.

Eine Zusammenstellung der ^{32}P - Therapien unserer Polycythämia vera - Patienten zeigt Tabelle 18

Tabelle 18: Patientengut (N = 15) nach ^{32}P - Therapie unter Berücksichtigung von Einzeldosis, Gesamtdosis, Anzahl und durchschnittlicher Jahresdosis.

PATIENT	EINZEL- DOSIS (mCi)	GESAMT- DOSIS (mCi)	ANZAHL DER THERAPIEN	DURCHSCHNITT- DOSIS / JAHR (mCi)
A.B.(w.)	5,6	5,6	1	5,6
J.B.(w.)	7,0	7,0	1	7,0
K.B.(w.)	8,0 5,0	13,0	2	6,5
W.D.(m.)	7,0 7,0	14,0	2	7,0
M.F.(w.)	5,0 5,0	10,0	2	5,0
A.H.(m.)	10,0 6,0 6,7 5,0	27,7	4	6,9
J.H.(m.)	6,0	6,0	1	6,0
M.J.(m.)	5,0 7,0 7,0	19,0	3	6,3
M.K.(m.)	8,0 6,0 5,5 6,0	25,5	4	6,4
R.K.(m.)	6,0	6,0	1	6,0
E.K.(m.)	6,0 5,5 4,0	15,5	3	5,2
E.R.(m.)	3,0 4,0 6,0 7,0	20,0	4	6,6
J.S.(m.)	6,0 7,0	13,0	2	6,5
H.S.(m.)	8,0			
E.S.(w.)	7,0 4,0	15,0 4,0	2 1	7,5 4,0

Aderlaßtherapie.

11 unserer Patienten erhielten Aderlässe von verschiedener Menge und in verschiedenen Abständen.

Die Anzahl der Aderlaß-Therapien pro Patient bewegte sich zwischen 1 und 12. Die Behandlungsdauer erstreckte sich von 1 bis 7 Jahren. Innerhalb dieses Zeitraumes wurden Aderlässe zwischen 250 ml und 1200 ml pro Behandlung durchgeführt; die durchschnittliche Einzelmenge betrug hier 663 ml. Pro Patient wurden jährlich durchschnittlich 1451 ml Blut abgenommen.

In Tabelle 19 sind Einzelmengen, Gesamtmengen, Anzahl und durchschnittliche Jahresmenge der Aderlaß-Therapien bei 11 Polycythämia vera - Patienten zusammengestellt.

Tabelle 19.

Aderlaßtherapien mit Angabe der Einzelmengen, der Gesamtmengen, der Anzahl und der durchschnittlichen Jahresmenge bei 11 Polycythämia vera Patienten.

PATIENT	EINZELMENGE PRO BEHANDLUNG (ml)	GESAMTMENGE ALLER ADER- LÄSSE (ml)	ANZAHL DER ADER- LÄSSE	DURCHSCHNITTS- MENGE / JAHR (ml)
A.B. (w.)	600	600	1	600
J.B. (w.)	650 500 500	1650	3	1650
W.D. (m.)	1000 800 1000 600 850 1150 500 500 500 700 1000	8900	12	2986

PATIENT	EINZELMENGE PRO BEHANDLUNG (ml)	GESAMTMENGE ALLER ADER- LÄSSE (ml)	ANZAHL DER ADER- LÄSSE	DURCHSCHNITTS- MENGE / JAHR (ml)
M.F.(w.)	500 500 300 650 650	2600	5	666
A.H.(m.)	550 450 300 1100 1000 600	4000	6	1000
M.J.(m.)	500 500 500 500 600 900 900	4400	7	1467
M.K.(m.)	650 800 600 800 600	3450	5	863
E.K.(m.)	1200 650 800 800 250 350 750 1000 600	6400	9	1600
E.R.(m.)	500 650 600 600 400 900 500 500 550	5900	10	1475
J.S.(m.)	900 500 1100 660 650	3810	5	1950
H.S.(m.)	1000 500 750 500 650	3400	5	1700

2.2. Frequenz pulmonaler Strahlenfolgen im Röntgenbild.

Nach Auswertung der Röntgenbefunde von 15 Patienten mit Polycythämia vera zeigten sich bei 4 Patienten Zeichen leichter fibrotischer Streifung, bei 10 Patienten keine fibrotischen Veränderungen. Nur in einem Fall war röntgenologisch ein deutlich fibrotischer Herd zu sehen, welchem jedoch ein indurativ - cirrhotischer Prozeß aufgrund einer alten Tbc-Erkrankung zugrunde lag.

Dieser eine Fall stellte als einziger von 15 untersuchten Fällen das röntgenologische Befundkorrelat zu einem entsprechenden Fixationsdefekt im Szintigramm dar.

Eine Korrelation fibrotischer Erscheinungen zur Erkrankungsdauer konnte nicht festgestellt werden. (s. hierzu auch Tabelle 17 !).

Röntgenologisch waren also nur leichte fibrotische Zeichnungsvermehrungen vorhanden, die wir mit der Grundkrankheit nicht in Zusammenhang brachten.

2.3. Perfusionsstörungen als Strahlenfolgen im Szintigramm.

Aus Tabelle 17 geht hervor, daß im Lungenperfusionsszintigramm 5 mal Fixationsdefekte des Radiopharmakons und somit pulmonale Durchblutungsausfälle festgestellt worden waren. Nur in einem Fall lag ein röntgenologisches Befundkorrelat (indurativ - cirrhotischer inaktiver Prozeß) zugrunde. Bei weiteren 4 Patienten ließen sich pulmonale Minderdurchblutungen erfassen. 3 mal lag ein szintigraphisch manifester Durchblutungsausfall vor, bei emboliestummer Anamnese und bei fehlenden radiologischen Embolieresiduen.

2.4. Vergleich zwischen Szintigramm und Röntgenbild unter Berücksichtigung der klinischen Untersuchungsbefunde.

Wie aus Tabelle 17 ersichtlich ist, wurden die besprochenen szintigraphischen und röntgenologischen Befunde zum entsprechenden Blutstatus, zu Häufigkeit und Gesamtdosis der ^{32}P -Therapien, und zur jeweiligen Erkrankungsdauer in Beziehung gesetzt.

Es ließen sich jedoch keinerlei diagnostisch verwertbaren Zusammenhänge eruieren.

TABELLE 17

Zusammenfassende Tabelle der klinischen, röntgenologischen und
 histographischen Befunde bei 15 Polycythämia vera-Patienten

PATIENT	ERKRANKUNGS- DAUER	³² P-THERAPIE		ADERLASS-THERAPIE		MYELOTOMIE- BEFUND	BLUT	
		Gesamt- dosis (mCi)	Anzahl	Durchschnitts- menge/Jahr (ml)	Gesamt- Anzahl		Hb (g)	Erythrocyt (Mill./mm ³)
(Jahre)								
B. (w.) (49)	8	5,6	1	600	1	Typ.a.B.	113	5,4
B. (w.) (60)	1	7,0	1	1650	3	Typ.a.B.	81	4,5
B. (w.) (69)	9	13,0	2	-	-	Typ.a.B.	77	5,4
D. (m.) (53)	5	14,0	2	2986	12	Typ.a.B.	124	6,6
F. (w.) (60)	13	10,0	2	666	5	Typ.a.B.	102	6,4
H. (m.) (67)	11	27,7	4	1000	6	Ger.a.B.	88	4,5
H. (m.) (47)	3	6,0	1	-	-	-	101	4,4
J. (m.) (66)	7	19,0	3	1467	7	Typ.a.B.	112	5,4
K. (m.) (71) V.K.	9	25,5	4	863	5	Typ.a.B.	100	5,4
K. (m.) (70)	?	6,0	1	-	-	-	-	-
K. (m.) (58)	10	15,5	3	1600	9	Typ.a.B.	94	6,4
R. (m.) (57)	7	20,0	4	1475	10	Ger.a.B.	119	6,4
S. (m.) (60)	7	13,0	2	1950	5	Typ.a.B.	113	5,4
S. (m.) (64) V.K.	4	15,0	2	1700	5	Typ.a.B.	113	7,4
							103	7,4
B. (w.) (42)	2	4,0	1			-	-	-

Typ.a.B. = Typisch ausgeprägtes B

Ger.a.B. = Geringgradig ausgepräg

WERTE ZUR ZEIT DES SCANS

RÖNTGENBEFUND

SCANBEFUND

en	Thrombocyten	Leukocyten		
)	(pro mm ³)	(pro mm ³)		
-	7200	+	Rad.-Akt.-Ausfall re.basal	
244000	9000	+	o.B.	
152000	19200	Ø	DBM li.gesamt	
278000	7700	Ø	Ausfall re.O.S.-F.; DBM li.zw.O.u.M.-F.	
478000	9300	Ø	o.B.	
146000	8200	Ø	DBM beider S.-F.; Ausfall medio-basal re.	
520000	7900	Ø	DBM li.S.-F.	
-	7500	+	DBM li.M.-U.-F. (Cor!)	
140000	8800	Ø	DBM li.basal; (Cor!); Ausfall re.-latero-basal	
-	-	Ø	DBM beider S.F.	
-	-	Ø	DBM li.S.F.	
250000	12900	Ø	DBM li.S.F.; DBM li.basal (Cor!)	
260000	8900	+	o.B.	
214000	8200	Ø	DBM li.gesamt	
397000	12400	Ø	Ausfall laterobasal re.	
140000	5300		idem	
-	-	Ø	DBM li.gesamt	

+ = Leichte
Fibrose

Ø = Keine
Fibrose

DBM = Durchblutungsminderung
S. = Spitzen-
O. = Ober -
M. = Mittel - F. = Feld
U. = Unter -

Bild

V. DISKUSSION

Die Lungenperfusionsszintigraphie zählt heute zu den weithin anerkannten nuklearmedizinischen Untersuchungsmethoden. Sie ermöglicht die Verifizierung von pulmonalen Durchblutungsstörungen jeglicher Genese.

Die Rolle der Lungenperfusionsszintigraphie in der Beurteilung bzw. Früherkennung pulmonaler Strahlenfolgen ist jedoch bis heute nicht näher abgeklärt. Die vereinzelt im Schrifttum vorliegenden Berichte sind für eine definitive Aussage über die Diagnostik mit Hilfe des Lungenperfusionsszintigramms nur unzureichend. Wir bemühten uns daher um die Erarbeitung von Interpretationskriterien zur Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft des Lungenszintigramms bei pulmonalen Strahlenfolgen nach Tele - ^{60}Co - Therapie operierter Mammacarcinome und nach ^{32}P - Therapie bei Polycythämia vera. Szintigramm, Röntgenbild und klinische Vergleichsdaten wurden in jedem Fall herangezogen.

Dabei versuchten wir v.a. herauszufinden, ob die Lungenperfusionsszintigraphie in der F r ü h d i a g n o s t i k pulmonaler Strahlenfolgen Mehrinformationen bieten kann, ob sie also imstande ist, die bisher verfügbare Diagnostik zu ergänzen.

Zunächst seien - unter besonderer Berücksichtigung der nuklearbiologischen Eigenschaften des Indium - einige Bemerkungen bezüglich der Anwendung verschiedener Radionuklide in der Lungenperfusionsszintigraphie angeführt.

Im der Wahl der Radiopharmaka zur Lungenperfusionsszintigraphie herrscht in der Literatur keine Einigkeit. (vgl. hierzu Tabelle 1 !). Fest steht allerdings, daß heute im Gegensatz zu dem früher gebräuchlichen ^{131}J - Humanalbumin generell Radionuklide mit kurzer Halbwertszeit zu bevorzugen sind. Wie aus der Übersicht über die Strahlenbelastung nach IBRAHIM (56) hervorgeht, ist $^{113\text{m}}\text{In}$ vom Aspekt der Strahlenbelastung dem ^{131}J vorzuziehen, denn die Strahlenbelastung der Lunge beträgt bei einer Dosis von 1 mCi $^{113\text{m}}\text{In}$ 0,7 rad, während sie bei einer Dosis von nur 0,3 mCi ^{131}J schon 1,9 rad ausmacht.

Weitere Vorteile, welche eine zunehmende Anwendung dieses Radiopharmakons als berechtigt erscheinen lassen, liegen in Herstellung und biologischem Verhalten :

Die Herstellung des $^{113\text{m}}\text{In-Fe-Hydroxyd-Makrokolloid}$ erfordert wenig Aufwand; sie nimmt nur etwa 15 Minuten in Anspruch. Bei Verwendung von ^{131}J - Humanalbumin-Partikeln muß dagegen zur Vermeidung

einer Akkumulation von Radiojod in der Schilddrüse nach Abbau der markierten Albuminpartikel den Patienten vor der Untersuchung Lugol'sche Lösung verabreicht werden. Eine Blockade der Schilddrüse ist bei Anwendung von ^{113m}In nicht erforderlich, da Indium keine Organaffinität gegenüber der Schilddrüse zeigt.

Wegen der Höhe der zu erwartenden Strahlenbelastung der Schilddrüse ist die Radioaktivität auf ein Maximum von etwa 300 μCi ^{131}J -Albumin-Makroaggregat zu beschränken. Durch diese niedrigere Radioaktivität ist die Photonenausbeute relativ geringer und damit die szintigraphische Bildauflösung nicht so optimal wie bei den mit ^{113m}In -Fe-Hydroxyd-Makrokolloid durchgeführten Szintigrammen. ^{113m}In kann dagegen als kurzlebiges Radionuklid in 10 fach höherer Aktivität injiziert werden als ^{131}J , ohne daß eine Erhöhung des Strahlenrisikos für den Patienten eintritt. Dieses scheinbare Paradoxon erklärt sich aus der kurzen Halbwertszeit und aus der Eigenschaft des ^{113m}In , reine Gammastrahlen (ohne primäre Betastrahlung) auszusenden.

Die hohe Energie der Gammastrahlen ist gleichbedeutend mit einer gesteigerten Photonenemission, und die damit verbundene höhere Impulsausbeute über der Lunge erlaubt eine Steigerung der szintigraphischen

Abtastgeschwindigkeit (" scan speed "), sodaß also eine Verkürzung der Untersuchungszeit resultiert. Die Energie der Gammastrahlung ist so groß, daß sie vom Körpergewebe nur wenig absorbiert wird. Wegen der fehlenden Betastrahlenemission entfällt daher auch eine kritische Organbelastung des Lungenparenchyms.

Weiterhin kann wegen des relativ schnellen Abbaus des ^{113m}In -Fe-Hydroxyd-Makrokolloid im Organismus in speziellen Fällen das Szintigramm innerhalb 24 Stunden wiederholt werden, wobei weder mit einer Ausbildung von interferierender Background-Aktivität in Lunge und Leber, noch mit einer Strahlengefahr für den Patienten zu rechnen ist.

Der Verzug des ^{113m}In ist schließlich auch durch verbesserte Qualität und größere diagnostische Aussagekraft des Szintigramms dokumentierbar, da die gesteigerte Photonenemission eine bessere Bildauflösung mit sich bringt. Die Verabreichbarkeit relativ hoher ^{113m}In -Aktivitäten (im mCi - Bereich) garantiert somit insgesamt eine Herabsetzung der statistischen Schwankungen und eine verbesserte Zählstatistik.

In Übereinstimmung mit anderen Autoren (41, 101) traten auch bei unseren Untersuchungen in keinem Fall toxische, hämodynamische oder pyrogene Reaktionen auf.

Zur Diskussion unserer szintigraphischen und röntgenologischen Untersuchungsergebnisse bei Mammacarcinomen nach Mamma-Amputation und Tele ^{60}Co -Bestrahlung ist von folgenden Überlegungen auszugehen :

Bei der Untersuchung strahleninduzierter Lungenveränderungen gibt das Röntgenbild aufgrund eines verminderten Luftgehaltes der Lunge bzw. bei infiltrativen Prozessen (Strahlenpneumonitis) und deren Folgestadien (Lungenfibrose) einen Aufschluß über morphologische Veränderungen an Lungenparenchym und Pleura.

Im Szintigramm dagegen werden Durchblutungsstörungen infolge primärer oder sekundärer Gefäßschäden dargestellt.

Unsere Untersuchungen ergaben röntgenologisch in 37,3 % (28 Pat.) pulmonale Strahlenfolgen auf der bestrahlten Lungenseite. Diese Erscheinungen traten durchschnittlich 3 Monate post radiationem auf.

Im Lungenperfusionsszintigramm zeigten sich in 13,0 % (9 Pat.) Durchblutungsstörungen im Sinne pulmonaler Strahlenfolgen.

Von 28 Fällen mit röntgenologisch erwiesenen Strahlenfolgen war nur in 9 Fällen eine Korrelation im Szintigramm (verminderte bzw. fehlende Radioaktivitätsanreicherung) festzustellen. Somit hatte für uns das Röntgenbild in der Diagnose pulmonaler

Strahlenfolgen die größere Aussagekraft.

HESS und WÜRDINGER (50) fanden, daß der szintigraphische Befund einer Perfusionsstörung der betroffenen Lungenseite in 25 % der Fälle mit dem röntgenologischen Befund einer radiogenen Pneumonitis oder Fibrose übereinstimmte, während in 75 % der Fälle keine Korrelation zu beobachten war.

Auch bei anderen Autoren decken sich die szintigraphischen Befunde häufig nicht mit den Röntgenbefunden. So beschreiben NOTTER u.M. (79) bei entsprechenden Untersuchungen in 27 % röntgenologisch deutliche Fibrosen, szintigraphisch dagegen in 46 % verschiedene Grade der Aktivitätsminderung, welche sich aus leichten bis zu schweren Perfusionsstörungen ergaben.

Wie unsere Untersuchungen ferner zeigten, ist eine vermehrte Lungendurchblutung - eventuell auf der Basis einer Weitstellung der Gefäße als Antwort auf Entzündungsreiz - direkt im Anschluß an die Bestrahlung nur im Szintigramm nachzuweisen. Eine derartige, frühzeitige, im Röntgenbild nicht verifizierbare r e a k t i v e M e h r d u r c h - b l u t u n g weist damit bereits auf eine beginnende Lungenaffektion hin.

Wie aus Tabelle 10 zu entnehmen ist, zeigten von 32 unserer Patientinnen, bei denen ein Szintigramm unmittelbar nach Bestrahlung angefertigt worden war,

16 eine reaktive Mehrdurchblutung auf bestrahlter Lungenseite. 7 dieser 16 Patientinnen entwickelten später manifeste Strahlenercheinungen der Lunge.

Auch HESS und WÜRDINGER (50) berichten im Rahmen ihrer lungenperfusionsszintigraphischen Untersuchungen bei nachbestrahlten Mammacarcinomen von solchen Perfusionssteigerungen auf der bestrahlten Lungenseite. Allerdings wurde diese reaktive Mehrdurchblutung (in 6 von 72 Fällen, also in 8,3 %) von ihnen nur bei den Patientinnen gesehen, bei denen später manifeste Strahlenfolgen der Lunge auftraten.

Bezüglich des Auftretens manifester pulmonaler Strahlenfolgen im Zusammenhang mit der reaktiven Mehrdurchblutung der bestrahlten Lungenseite stehen diese Ergebnisse nicht in Einklang mit unseren Erfahrungen. Jedoch fanden auch sie - übereinstimmend mit unseren Beobachtungen - keinerlei röntgenmorphologische Korrelate zu dieser vermehrten Partikelanreicherung.

Eine Steigerung der Lungenperfusion nach leichteren Thoraxtraumen wurde auch schon von RICCABONA (95) beobachtet und im Sinne einer reaktiven Hyperämie der betroffenen Lungenseite gedeutet.

Im Zusammenhang mit diesen Beobachtungen von hyperämischen Reaktionen in der Lunge ist noch ein interessanter Aspekt zu erwähnen :

Wir konnten feststellen, daß die Häufigkeit der oben beschriebenen reaktiven Mehrdurchblutung auf der rechten Lungenseite höher lag als auf der linken Seite. (vgl. hierzu Tabelle 10 !). Von 38 rechtsseitig bestrahlten Patientinnen zeigten 12 eine reaktive Hyperämie, von 36 linksseitig bestrahlten Patientinnen wiesen nur 4 eine ipsilaterale reaktive Mehrdurchblutung auf. Eine derartige Steigerung der Lungendurchblutung post radiationem speziell auf der rechten Seite, ist nach unseren Informationen im einschlägigen Schrifttum bisher noch nicht beschrieben und bedürfte hinsichtlich Genese und Frequenz einer exakten Abklärung.

Weiterhin war für uns die Klärung der Frage, ob eine Relation zwischen Höhe der Bestrahlungsdosis und Häufigkeit bzw. Erscheinungsform der aufgetretenen pulmonalen Strahlenfolgen besteht, von besonderem Interesse, v.a. in Anbetracht der Tatsache, daß die bisherigen Arbeiten über strahlenbedingte Veränderungen des Lungengewebes übereinstimmend zeigen, daß der Schweregrad der induzierten Erscheinungen in erster

Linie von der Höhe der applizierten Strahlendosis abhängt. (12, 20, 22, 35, 58, 59, 79, 114).

Die folgende zusammenfassende Übersicht (Tabelle 20) gibt die Häufigkeit pulmonaler Strahlenfolgen in Abhängigkeit von Bestrahlungsart und Bestrahlungsdosis wieder.

Tabelle 20 : Prozentuale Häufigkeit der Strahlenpneumonitis und Strahlenfibrose unter Berücksichtigung der Bestrahlungsbedingungen nach Angaben aus dem Schrifttum.

AUTOR	HÄUFIGKEIT (in %)	FALLZAHL	BESTRAHLUNGS- TECHNIK u. DOSIS
ENGLSTAD (1934)(22)	20,4	49 Ösopha- guscarcinome	Direktbestr. 200 kV
	5,4	386 Mamma- carcinome	Tangentialbestr. 200 kV
CHU u.M. (1955)(12)	24,5	49 Mamma- carcinome	Direktbestr. 200 kV
	6,6	41 Mamma- carcinome	Tangentialbestr. 200 kV
BATE u. GUTTMANN (1957)(4)	80,0	50 Mamma- carcinome	Direktbestr. 2000 kV
Mc INTOSH u.SPITZ (1939)(59)	60,0	60 Mamma- carcinome	Direktbestr. 200 kV
HESS u. WÜRDINGER (1968)(50)	13,8	72 Mamma- carcinome	Tangentialbestr. 5000 R Tele-Co

AUTOR	HÄUFIGKEIT (in %)	FALLZAHL	BESTRAHLUNGS- TECHNIK u. DOSIS
NOTTER (1970)(79)	27,0	179 Mamma- carcinome	Tangentialbestr. 5000 R Tele-Co
EGER u. GREGL (1964)(21)	5,1	1017 Mamma- carcinome	Tangentialbestr. 200 kV
	31,0	148 Bronchial- u. Ösophagus- carcinome	Rotationsbestr. 200 kV
	42,3	78 Bronchial- carcinome	Stehfeldbestr. Tele-Co

Bei vergleichender Betrachtung der einzelnen Bestrahlungstechniken wird deutlich, daß pulmonale Strahlenfolgen häufiger nach einer direkten als nach einer tangentialen Bestrahlung des Brustkorbes auftreten.

Die Angaben über die Häufigkeit nach Direktbestrahlung (bei Ösophaguscarcinomen) schwanken zwischen 20,4 % (ENGLSTAD) (22) und (bei Mammacarcinomen) 80 % (BATE u. GUTTMANN) (4). Die prozentuale Häufigkeit

pulmonaler Strahlenfolgen nach Tangentialbestrahlung liegt dagegen (bei Mammacarcinomen) zwischen 5,1 % (EGER u. GREGL) (21) und 27 % (NOTTER) (79).

Eine deutliche Abhängigkeit der strahleninduzierten Erscheinungen von der Höhe der Strahlendosis konnte NOTTER (79) im Rahmen seiner Untersuchungen nachweisen. Bei Applikation von 4000 - 5000 R waren im Röntgenbild in 35 % pathologische Veränderungen festzustellen, bei Strahlendosen von 5000 - 6000 R dagegen stieg die Häufigkeit der radiogenen Erscheinungen auf 69 % an.

EGER u. GREGL (21) stimmen der Auffassung, daß der Schweregrad der strahleninduzierten Erscheinungen vorwiegend von der verabreichten Strahlendosis abhängt, nur bedingt zu, denn in ihren Tierversuchen, bei denen mit zunehmender Dosis (von 1000 - 6000 R) bestrahlt wurde, zeigte sich, daß die stärksten Veränderungen nach einer Dosishöhe von 3000 R auftraten. Über 3000 R hinaus nahmen die Gewebsreaktionen mit steigender Dosis von 4000 - 6000 R schrittweise ab. Die Autoren nehmen an, daß proliferative Veränderungen und Fibrosierungsvorgänge durch massive Strahlendosen gehemmt würden und das Gewebe dann nicht mehr reaktionsfähig sei.

Bei unseren Untersuchungen strahleninduzierter Lungenveränderungen ergab sich kein Anhalt für einen direkten Zusammenhang zwischen Bestrahlungsdosis und Frequenz pulmonaler Strahlenfolgen, wie aus Tabelle 12 ersichtlich ist.

Ferner konnten wir aufgrund unserer Verlaufskontrollen nur in einem einzigen Fall eine Rückbildung einer Strahlenpneumonitis beobachten.

Im einschlägigen Schrifttum dagegen kommt der **R e v e r s i b i l i t ä t** strahleninduzierter Erscheinungen eine größere Bedeutung zu. Rückbildungen von Strahlenpneumonitiden werden von einigen Autoren - in höherer Frequenz als bei unseren Untersuchungen - beschrieben. (21, 50, 79). Zum Mechanismus der Rückbildung weisen EGER u. GREGL (21) auf folgende Überlegungen hin, welche sich wiederum auf tierexperimentelle Untersuchungen stützen und einen engen Zusammenhang zu den oben beschriebenen Dosissteigerungen und deren Konsequenzen erkennen lassen:

Im Exsudationsstadium entsteht als erste Reaktion ein perivasales Ödem. Dieses ist die Vorstufe der späteren Hyalinisierung, welche erst bei 3000 R deutlich wird. Das Ödem wird also anfänglich noch resorbiert. Somit ist die unmittelbare Strahlenveränderung reversibel, solange eine Schwellendosis, welche den Prozeß

progredient macht, nicht überschritten wird.

Diese Schwellendosis wird von den Autoren mit 2000 R
angegeben.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen lassen die bisherigen Indikationen der Lungenperfusionsszintigraphie auch auf die Polycythämia vera erweitern. Da die Patienten im Verlauf der Erkrankung durch erhöhte Blutungsneigung, Herz- und Kreislaufinsuffizienz sowie durch thrombotische und embolische Prozesse gefährdet sind, sehen wir die Forderung als begründet an, Patienten mit längerer Krankheitsdauer und nach mehrfacher Radio-phosphorthherapie einer lungenszintigraphischen Verlaufskontrolle zu unterziehen, auch bei Fehlen radiologischer Embolieresiduen oder klinisch und anamnestisch bekannter Embolieepisoden.

Das Lungenperfusionsszintigramm ergänzt - wie unsere Untersuchungen gezeigt haben - in diesen Fällen die bisher verfügbare Diagnostik insofern, als eine mit anderen Untersuchungsmethoden nicht verifizierbare pulmonale Durchblutungsstörung szintigraphisch dokumentiert werden kann. Dies traf in den hier besprochenen Krankheitsfällen 4 mal zu, ohne daß röntgenologisch Zeichen einer Belüftungsstörung oder einer Veränderung des Lungengerüsts erkennbar waren.

Lungenfibrosen sind nach früheren Untersuchungen unseres Arbeitskreises (85) in 24 % nach Radio-phosphorthherapie zu erwarten. Röntgenologisch waren

in unserem hier berücksichtigten Krankengut nur leichte fibrotische Zeichnungsvermehrungen vorhanden, die wir mit der Grundkrankheit bzw. der ^{32}P - Therapie nicht in Zusammenhang brachten. Für die Erfassung leichter Lungenfibrosen ist das Lungenperfusionsszintigramm nicht aussagekräftig.

Gelegentlich beobachteten wir Bezirke leichter Minderdurchblutung, die wir bei Fehlen ausgeprägter Durchblutungsausfälle als diagnostisch nicht beweiskräftig ansahen. Ausgeprägte Lungenfibrosen als Folge einer ^{32}P - Therapie enthält dieses Krankengut allerdings nicht.

Über andere Untersuchungen, bei welchen Lungen-szintigramme angefertigt worden wären, ist uns nichts bekannt.

Zusammenfassend ist die Lungenperfusionsszintigraphie ein geeignetes diagnostisches Hilfsmittel zur Aufdeckung von pulmonalen Durchblutungsausfällen bei Polycythämia vera. Ob die Dauer der Erkrankung und / oder die Höhe der Radiophosphorthherapie mit der Frequenz szintigraphisch nachweisbarer pulmonaler Durchblutungsstörungen zusammenhängt, muß anhand eines größeren Untersuchungsgutes weiterverfolgt werden.

Zur Vermeidung von Fehlinterpretationen mußten selbstverständlich alle Szintigramme unter identischen technischen Bedingungen angefertigt werden (gleiche Höhe der applizierten Radioaktivität, gleicher Background-Cutoff, vergleichbare Abtastgeschwindigkeit), denn in der Diagnostik lungenperfusionsszintigraphischer Untersuchungen stellt in jedem Fall die Technik einen entscheidenden Faktor dar. Sowohl die Herstellung des Radiopharmakons als auch die darauffolgende Anfertigung des Szintigramms beinhaltet eine Reihe von Abweichungsmöglichkeiten, welche sich dann in der Auswertung erschwerend bemerkbar machen.

Zu den technischen Fehlerquellen der Lungenperfusionsszintigraphie gehören Partikelgröße des Radiopharmakons und einstelltechnische Daten, die für jede einzelne Untersuchung neu berechnet werden müssen und am Apparat einzustellen sind.

Da die Herstellung eines Kolloids mit zu kleinem Partikeldurchmesser ($< 10 \mu$) eine prompte Kapillarpassage bedingt, wird das Radio-Indium-Kolloid in Leber und Milz fixiert, und die für die Lungenperfusionsszintigraphie erforderliche Radioaktivität (Impulsausbeute) wird unzureichend. Die Anfertigung eines Kolloids mit zu großem Partikel-

durchmesser ($> 100 \mu$) kann zu den klinischen Konsequenzen einer embolieartigen Symptomatik führen, wenn größere Lungengefäße dadurch blockiert werden. Unabdingbar ist es daher, vor Injektion die Größe der einzelnen Partikel im Mikroskop zu prüfen. Hierzu werden ca. 0,1 ml der vorher umgeschüttelten Präparation + 0,1 ml Methylenblau-Lösung in der Zählkammer ausgemessen. Es sollen keine Teilchen mit einer Größe von über 100 - 120 μ vorhanden sein (101), sonst muß die Radiopharmakonlösung verworfen werden. Wir achteten deshalb stets darauf, daß die durchschnittliche Partikelgröße etwa bei 50 - 60 μ lag. (41). Eine Homogenisierung der Partikelgröße wird neuerdings angestrebt durch kombinierte Anwendung von Ultraschall und Mikrowelle, welche die Herstellung von Partikeln mit definierter Teilchengröße garantieren. (107). Die Umsetzungsgeschwindigkeit, mit der die strahlenden Partikel in farbige Striche verwandelt werden (" scan speed "), ist abhängig von der Höhe der Aktivität, also der Zahl der Impulse, die pro Sekunde aus dem Körper austreten. Wird diese Geschwindigkeit im Verhältnis zur Aktivität zu hoch eingestellt, so zeigt sich im Szintigramm ein inhomogenes Aktivitätsmuster, das bei der Beurteilung zu falschen Aussagen veranlassen kann.

Eine Übersteuerung durch einen ungenau berechneten Dotfaktor führt zu einer übermäßigen Anreicherung radioaktiv markierter Partikel in den Lungenkapillaren, sodaß im Szintigramm eine gesteigerte Lungendurchblutung imponiert, für welche kein klinischer Anhalt besteht.

Wenn ferner der Meßwert des " Background-Cutoff " zu hoch eingestellt wird, gelangen zu wenig strahlende Partikel in die Lunge und es resultiert eine verminderte Partikelanreicherung, die dann fälschlicherweise im Sinne einer Durchblutungsminderung der Lungen gedeutet wird.

Neben diesen technischen Fehlerquellen lassen sich auch geringgradige Differenzen bei der Auswertung, bedingt durch subjektive Interpretation der einzelnen Szintigramme, nicht ausschließen. Hier ist neben der Einzelbewertung insbesondere der Vergleich von Röntgenbild und Szintigramm zu erwähnen.

Diese beiden Untersuchungsmethoden liefern aufgrund ihrer unterschiedlichen Darstellung bzw. Aussagekraft verschiedenartige Informationen. Das uneinheitliche optische Bild von röntgenologischer Zeichnungsvermehrung einerseits und szintigraphischer Impulsmustervariation andererseits muß in der Auslegung eines Befundes berücksichtigt werden und bedarf großer Erfahrung und sorgfältiger Abklärung.

Ebenso erfordern vorausgegangene unspezifische Veränderungen, wie z.B. indurativ-cirrhotische Einlagerungen bei Tbc u.ä. eine besondere Beachtung. So waren bei unserer Auswertung die strahleninduzierten Veränderungen nur dann exakt bewertbar, wenn vor Bestrahlung keine Befunde vorlagen, die eine fibrotische Zeichnungsvermehrung gezeigt hätten.

Die Ausschaltung solcher Fehlerquellen ist jedoch Voraussetzung für eine optimale Beurteilung. Mit verbesserter Methodik und größerer Erfahrung könnten die genannten Faktoren auf ein Minimum beschränkt, oder sogar eliminiert werden.

Eine größere Bedeutung könnte die Lungenperfusionsszintigraphie in der klinischen Diagnostik erlangen, wenn quantitative Berechnungen der intrapulmonalen Durchblutungsverteilung möglich wären. Solche Methoden müssen jedoch weiterführenden Techniken, wie z.B. der Computerszintigraphie vorbehalten bleiben. (14, 33, 54, 55, 70, 97). Durch Anwendung der Computerszintigraphie können die qualitativ nachgewiesenen Einflüsse der Mangelbelüftung quantitativ erfaßt, und damit den klinisch relevanten Auswirkungen numerische Meßgrößen zugeordnet werden. (33).

Durch Kombination der Perfusionsszintigraphie mit der Inhalationsszintigraphie (70) wird eine umfassende

Information über Lungendurchblutung und Lungenbelüftung erzielt, und somit die Aussagekraft der Lungenszintigraphie verbessert.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Bei der röntgenologischen und szintigraphischen Nachuntersuchung von 75 Mammacarcinom-Patientinnen fanden sich durchschnittlich 12 Wochen nach Abschluß der Strahlenbehandlung mit Tele ^{60}Co in 37,3 % (28 Pat.) röntgenologisch pulmonale Strahlenfolgen. Die szintigraphische Untersuchung zeigte jedoch nur in 13,0 % (9 Pat.) eine verminderte Aktivitätsanreicherung als Zeichen einer gestörten Lungendurchblutung. Somit ergab sich für die Frage nach der Frühdiagnostik pulmonaler Strahlenfolgen im Szintigramm keine hinreichende Beantwortung. Verlaufskontrollen am größeren Untersuchungsgut sind zur definitiven Beurteilung erforderlich. Eine reaktive Mehrdurchblutung in Form einer erhöhten Partikelanreicherung der bestrahlten Lungenseite unmittelbar im Anschluß an die Bestrahlung war in 21,3 % (16 Pat.) szintigraphisch erfaßbar. Dieser Hinweis auf die anlaufende Lungenreaktion sollte auf notwendige kurzfristige Kontrolluntersuchungen aufmerksam machen. Die Stärke der strahleninduzierten Erscheinungen zeigte keine Abhängigkeit von der Höhe der verabreichten Strahlendosis.

Bei 15 Patienten mit Polycythämia vera, die mit ^{32}P behandelt worden waren, deckte das Lungen-perfusionsszintigramm 4 mal Durchblutungsausfälle auf, ohne daß röntgenologische Befundkorrelate bzw. klinisch-anamnestische Embolieepisoden vorlagen. Für die Erkennung der röntgenologisch beschriebenen leichten fibrotischen Reaktionen ist das Szintigramm unergiebig.

VII. LITERATURANGABEN

1. ALTENBRUNN, H.J., P. GEORGI :

Lungenventilation und Lungendurchblutung beim
Bronchialkarzinom.

Tagung der Ges.f.Nuklearmedizin, Heidelberg 1966

2. ARIEL, J.M. :

Quoted in " Highlights of the Society of Nuclear Medicine
Meeting ".

J.A.M.A. 183, (1963) 32

3. ARIEL, J.M., P. LEAR :

The Diagnosis of Pulmonary Embolism by Radiating
Microspheres.

Radiology 82 , 876, (1964)

4. BATE, D., R. GUTTMANN :

Changes in lung and pleura following two-million therapy
for carcinoma of the breast.

Radiology 69 (1957) 372

5. BOLT, W., W. FORSSMANN, H. RINK :

Selektive Lungenangiographie.

Thieme, Stuttgart (1957)

6. BOYD, R.E., S.A. ACKERMAN, J.G. MORRIS, J.P. HUBERTY :

Lung scanning using ^{99m}Tc-labeled macroaggregated ferrous
hydroxide (Tc-MAFH) as the perfusion agent.

J.nucl.Med. 10 (1969) 737

7. BROWN, D.W. :

The combined lung-liver radioisotopic scan in the diagnosis of subdiaphragmatic abscess.

Amer. J. Surg. 109 (1965) 521

8. BUCHANAN, J.W., A. RHODES, H.N. WAGNER, JR. :

Labeling albumin microspheres with ^{113}In .

J. nucl. Med. 10 (1969) 487

9. BUGBY, R.D., K. MERLE, Ph.D. LOKEN :

Lung Scintiphotography.

Minneapolis, Minnesota 1967

10. BURCKHARDT, R. :

Histobiopsie von Knochenmark und Knochen.

Studie im Rahmen des Assoziationsvertrages Hämatologie

EURATOM - GSF Nr. 031-64-1 BIAD.

11. CARR, E.A. JR., W.H. BEIERWALTES, A.V. WEGST, J.D. BARTLETT JR. :

Demonstration of myocardial infarcts by photoscanning.

J. nucl. Med. 3 (1962) 199

12. CHU, F.C.H., R. PHILLIPS, J. J. NICKSON, J.G. Mc PHEE :

Pneumonitis following radiation therapy of cancer of the breast by tangential technic.

Radiology 64 (1955) 642

13. COLOMBETTI, L.G., D.A. GOODWIN, E. TOGAMI :

^{68}Ga -labeled macroaggregates for lung studies.

J. nucl. Med. 11 (1970) 704

14. Mc CORMACK, K.R., S.T. CANTRIL, St. KAMENETSKY :

Serial pulmonary perfusion scanning in radiation therapy
for bronchogenic carcinoma.

J.nucl.Med. 12 (1971) 800

15. DESJARDINS, A.U. :

The reaction of the pleura and lungs to roentgenrays.

Amer.J.Roentgenol. 16 (1962) 444

16. DOERING, P., B. LORENZ, W. HOFMEISTER, M. STÖHR :

Lungenzintigraphie mit ^{131}J -Albuminpartikeln bei
Lungenembolie und selteneren Lungenerkrankungen.

Tagung der Ges.f.Nuklearmedizin, Heidelberg 1966

17. DOERING, P., B. LORENZ :

Der Nachweis von Lungenembolien mit ^{131}J -Albuminpartikeln.

Dtsch.Med.Wschr. 92 (1967) 239

18. DOERR, F., W. STORCK, R. WOLF, B. REINER :

Der kleine Kreislauf bei Mitralvitien im Lungenzintigramm.

Fortschr.Röntgenstr. 108 (1968) 285

19. DOERR, F., R. WOLF, R. BROCK, U. STORCK :

Zur Beurteilung der Lungendurchblutung mit Hilfe der
Lungenzintigraphie.

Fortschr.Röntgenstr. 106 (1967) 1

20. DOWNS, E.E. :

Lung changes subsequent to irradiation in cancer of the breast

Amer.J.Roentgenol. 36 (1936) 61

21. EGER,W.,A.GREGL :

Die Strahlenpneumonitis

Stuttgart 1965, Hippokrates Verlag

22. ENGLSTAD,R.B. :

Über die Wirkungen der Röntgenstrahlen auf die Lungen.

Acta radiol. (Stockholm) Suppl. 19 (1934)

23. ERNST,H.,E.IGLAUER,H.KRONSWITZ,E.SPODE :

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der Therapie
von Lungentumoren mit Hilfe radioaktiver Gold-Kohle-
Suspensionen.

Strahlentherapie 107 (1958) 382

24. ERNST,H.,B.BRÄUER,G.MEISSNER :

Szintigraphische Untersuchungen bei Lungentumoren.

Fortschr.Röntgenstr. 102 (1965) 545

25. ERNST,H.,J.KRÜGER :

Grundlagen und klinische Bedeutung der Lungenszintigraphie.

Tagung der Ges.f.Nuklearmedizin, Heidelberg 1966

26. FALCHI,Q. :

La fibrosi polmonare dopo telecobalto-terapia.

Radiol.med. (Torino) 48 (1962) 245

27. FEINE,U.,H.ASSMANN,P.HILPERT :

Das Lungenszintigramm als Ergänzung des Lungenröntgenbildes.

Fortschr.Röntgenstr. 105 (1966) 458

28. FEINE, U., K. HAYDUK, K. HOFFMANN :

Lungenfunktion und Lungenszintigramm, in : Radioisotope
in der Lokalisationsdiagnostik.

F.K. Schattauer, Stuttgart 1967 S. 231

29. FEINE, U. :

Lungenszintigraphie und Lungenfunktion.

Tagung der Ges.f.Nuklearmedizin, Heidelberg 1966

30. FEINE, U., K. HAYDUK, P. GERHARDT, K. HOFFMANN :

Das Lungenperfusionsszintigramm

Physiologische Grundlagen und klinische Bedeutung.

Dtsch. Med. Wschr. 22 (1968) S. 22

31. FEINE, U. :

Das Lungenperfusionsszintigramm.

Dtsch. Med. Wschr. 93 (1968) 1108

32. FELIX, R., C. WINKLER, L. HAVERS, A. DÜX, P. GEISLER :

Hämodynamik der pulmonalen Strombahn (Funktionsanalyse
durch Pulmonalisangiogramm und Lungenszintigramm),

in : RINK, H. : Lungenzirkulation - Ergebnisse angio-
graphischer und szintigraphischer Untersuchungen.

F.K. Schattauer, Stuttgart 1970 S. 248

33. FELIX, R., J. ASSHEUER, L. HAVERS, H. SCHWABE, E. BÜCHELER, D. BEHRENBECK,
G. FELIX, C. WINKLER :

Untersuchungen über die Regelung der Lungendurchblutung
bei organischer Einschränkung der pulmonalen Strombahn.
Neue Ergebnisse durch Computerszintigraphie und ein
Doppelmarkierungsverfahren.

Tagung der Ges.f.Nuklearmedizin, Hannover 1970 (im Druck)

34. FELIX, R., R. THURN, A. DÜX, C. WINKLER, P. GEISLER, C. BOLDT, M. AKUTAR :
Vergleichende Wertung des Informationsgehaltes von
Pulmonalisangiogramm, Lungenszintigramm und Blutgasanalyse.
Fortschr.Röntgenstr. 39 (1967) 107
35. FREID, J. R., H. GOLDBERG :
Post-irradiation changes in lungs and thorax.
Amer.J.Roentgenol. 43 (1940) 877
36. FRIEDMANN, W. F., E. BRAUNWALD :
Alterations in regional pulmonary blood flow in mitral
valve disease studied by radioisotope scanning :
simple nontraumatic technique for estimation of left atrial
pressure.
Circulation 34 (1966) 363
37. GERMON, P. A., L. W. BRADY :
Physiologic Changes Before and After Radiation Treatment
for Carcinoma of the Lung.
J.A.M.A. 206 (1968) 809
38. GIBEL, W., Th. MATTHES, H. ERNST, E. SPODE :
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Diagnostik von
Gefäßverschlüssen der A. Pulmonalis durch radioaktive
Gold-Kohlesuspensionen.
Fortschr.Röntgenstr. 96 (1962) 350
39. GIMES, B. :
Strahlenpneumonitis als Komplikation der Strahlenbehandlung
des Mamma-Ca.
Nagy, Radiol. 20 (1968) 78

40. GOLD, W.M., K.R. Mc CORMACK :

Pulmonary - function Response to Radioisotope Scanning of
the Lungs.

J.A.M.A. 197 (1966) 146

41. GOODWIN, D.A., H.S. STERN, H.N. WAGNER JR. :

Ferric Hydroxide Particles labeled with ^{113m}In for Lung
Scanning.

J.A.M.A. 206 (1968) 2

42. HATCH, H.B. JR., W.S. MAXFIELD, J.L. OCHSNER :

Radioisotope Lung Scanning in Bronchogenic Carcinoma.

J. Thoracic a. Cardiovasc. Surg. 50 (1965) 634

43. HAYNIE, T.P., J.K. CALHOON, C.E. NASJLETI, M.M. NOFAL, W.H. BEIERWALTES :

Visualization of Pulmonary Artery Occlusion by Photoscanning

J.A.M.A. 185 (1963) 306

44. HAYNIE, T.P., C.K. HENDRICK, M.H. SCHREIBER :

Diagnosis of Pulmonary Embolism and Infarction by
Photoscanning.

J. nucl. Med. 6 (1965) 613

45. HEGGLIN, R. :

Differentialdiagnose innerer Krankheiten.

Thieme-Verlag , Stuttgart 1966

46. HEILMEYER, L. :

im : Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie,
Diagnostik und Therapie.

Springer Verlag 1953

47. HENNIG, K., P. WOLLER, W. G. FRANKE :

Erfahrungen bei der Lungenszintigraphie.

Fortschr. Röntgenstr. 40 (1967) 107

48. HENNIG, K., P. WOLLER, W. G. FRANKE :

Die Lungenszintigraphie als Ergänzung der Röntgen-
untersuchung - Grundlagen und klinische Bedeutung.

Das deutsche Gesundheitswesen (Sonderdruck) (1967) 979

49. HENNIG, K., F. ANSTETT, P. WOLLER, W. G. FRANKE, P. KNOLL :

Ergebnisse der Lungenszintigraphie mit markierten
Albumin-Makro-Aggregaten beim Bronchialkarzinom.

Radiol. diagn. 8 (1967) 715

50. HESS, F., H. WÜRDINGER :

Die Lungenszintigraphie in der Beurteilung von
Strahlenpneumonitis und Strahlenfibrose beim Mamma-
Ca-Patienten.

Röntgenkongress Hamburg 1968

51. HÖR, G., J. KLEMM, H. LANGHAMMER, H. GROHMANN, H. W. PABST, K. W. FREY, B. K. TAN :

Ergebnisse der Lungenperfusionsszintigraphie mit ^{113m}In -
Fe-Hydroxyd-Makrokolloid beim Gesunden und bei pulmo-
naler Hypertonie - mit kasuistischen Beiträgen bei
angeborenen und erworbenen Herzvitien.

Fortschr. Röntgenstr. 114 (1971) 619

52. HÖR, G.: Habilitationsschrift.

53. HOLSTEN, R. :

in : E. SCHERER, H. S. STENDER : Strahlenpathologie der Zelle.

Thieme Verlag Stuttgart 1963

54. HUNDESHAGEN, H., St. STENDER, H. KREUTZIG :

Die Bestimmung der Lungendurchblutung bei Stauungslungen
mit dem Dynapix-Schnellscanner,
in Radionuklide in der Kreislaufforschung und Kreislauf-
diagnostik.

F.K.Schattauer, Stuttgart 1969 S. 113

55. HUNDESHAGEN, H. :

Clinical application of modern nuclear-medical-instrumentation
Tagung der Ges.f.Nuklearmedizin, Hannover 1970 (im Druck)

56. IBRAHIM, S. :

J.nucl.Med. 9 (1968) Abstract.

57. IHA, S., M. FRIEDMANN, B. PATNIAK :

in : Internal Conversion Process

Editor J.H.HAMILTON, 327 Academic Press 1966

58. McINTOSH, H. :

Changes in lungs and pleura following roentgen treatment
of cancer of breast by prolonged fractional method.

Radiology 23 (1934) 558

59. McINTOSH, H.C., S. SPITZ :

A Study of radiation pneumonitis.

Amer.J.Roentgenol. 41 (1939) 605

60. McINTYRE, K.M., A.A. SASAHARA :

Hemodynamic alterations related to extent of lung scan
perfusion defect in pulmonary embolism.

J.nucl.Med. 12 (1971) 166

61. KAPPEY, F. :

Die Bedeutung der Lungenszintigraphie im Rahmen der
Funktionsuntersuchungen nach Thoraxtraumen.

Tagung der Ges.f.Nuklearmedizin, Zürich 1969

62. KLEMM, J., G. FRUHMANN :

Die Lungenszintigraphie bei Lungengerüstprozessen.

Tagung d. Bayr. Röntgengesellschaft , Lindau 1969

63. KLEMPARSKAYA, N.N., O.G.ALEKEYEVA, R.V.PETROV, V.F.SOSOVA :

Problems of infection immunity and allergy in acute
radiation diseases.

London 1961

64. KOPPENHAGEN, K., H. ERNST :

Die Lungenperfusionsszintigraphie zur differential-
diagnostischen Abklärung des destruktiven Lungenemphysems
vom Asthma bronchiale.

Tagung der Ges.f.Nuklearmedizin, Zürich 1969

65. KRÜNERT, E., H. MÜLLER, F. WOLF :

Die Leistungsfähigkeit der Lungenszintigraphie bei benignen
und malignen Erkrankungen des Respirationssystems.

Tagung der Ges.f.Nuklearmedizin, Heidelberg 1966

66. LAWRENCE, J. H. :

Polycythämia, Physiology, Diagnosis and Treatment.

New York and London, Grune u. Stratton 1955

67. LISSNER, J., H. ARGENTON, H. BOCK, H. K. BREDDIN, J. DIPPELL :

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Strahlenpneumonitis
Strahlentherapie 131 (1966) 577

68. LOKEN, M.K., R.D. BUGBY :

Visualization of the Lung by methods of scintiphotography.
Amer. J. Roentgenol. 97 (1966) 850

69. LOKEN, M.K., G.T. TELANDER, R.J. SALMON :

Technetium 99m Compounds for Visualization of Body Organs.
J.A.M.A. 194 (1965) 152

70. LOKEN, M.K., J.R. MEDINA, J.P. LILLEHEI, Ph. L'HEUREUX, G.S. KUSH, R.V. EBERT :

Regional Pulmonary Function Evaluation Using Xenon 133,
a Scintillation Camera, and Computer.
Radiology 93 (1969) 1261

71. LOPEZ-MAJANO, V., H.N. WAGNER, D.E. TOW, V. CHERNICK :

Radioisotope Scanning of Lungs in Pulmonary Tuberculosis.
J.A.M.A. 194 (1965) 1053

72. LUTHER, M., H. CZEMPIEL :

Das Lungenzintigramm bei primär vaskulärem Cor pulmonale
chronicum.
Z. Kreisl.-Forsch. (im Druck)

73. LOPEZ-MAJANO, V., D.E. TOW, H.N. WAGNER JR. :

Regional Distribution of Pulmonary Arterial Blood Flow
in Emphysema.
J.A.M.A. 197 (1966) 81

74. MARTONFFY, K., T. HERNADY, E. TÜRÖK :

Experiences with Lung Scanning on Patients Suffering from
Boeck's Sarcoidosis.
Tagung der Ges. f. Nuklearmedizin, Zürich 1969

75. MASSUMI, R., G. JUST, J. RIOS, A. TAWAKKOL :

Retrograde lung scanning : its contribution to study of
collateral systemic flow to the lung.

J.thorac.cardiovasc.Surg. 54 (1967) 132

76. MERLE, K., Ph.D. LOKEN, R.D. BUGBY :

Visualization of the Lung by Methods of Scintiphotography.

Amer.J.Roentgenol. 4 (1966) 97

77. MLZOCH, F. :

Lungenfibrosen.

Beitr. Klin. Tuberk. 138 (1968) 173

78. MÜLLER, J.H., P.H. ROSSIER :

De l'emploi d'isotopes radioactifs artificiels dans le but
d'exercer un effet radiobiologique localisé.

Experientia (Basel) 3 (1947) 75

79. NOTTER, G., D. LINDELD, K.J. VIKTERLÖF :

Strahlenreaktionen in Lungen und Pleura bei Mammacarcinom-
patienten.

Fortschr.Röntgenstr. 112 (1970) 5

80. NOWAK, D., C. SCHNEIDER :

Lungenszintigraphie zur Differentialdiagnose von
Mediastinaltumoren.

Tagung der Ges.f.Nuklearmedizin, Heidelberg 1966

81. OESER, H., H. ERNST :

Die Lungenszintigraphie als Mittel zur Früherkennung des
Lungenkrebses.

Dtsch.Med.Wschr. 91 (1966) 333

82. OESER, H., H. ERNST, J. KRÜGER :

Das normale und das von der Norm abweichende Lungen-
szintigramm.

Fortschr. Röntgenstr. 106 (1967) 4

83. OESER, H., W. SCHUHMACHER, H. ERNST, D. FROST :

Atlas der Szintigraphie (Berlin) 1969

84. OTTO u. RICHLE, Zürich :

Untersuchungen zur Anwendung des In 113m in der Szintigraphie..

Vortrag auf dem Deutschen Röntgenkongress 1968 Hamburg

85. PABST, H. W., Ch. STROHM, Th. KELLERMANN :

Therapie der Polycythämia vera und ihrer Komplikationen.

Internist. prax. 2 (1962) 181

86. POE, N. D., E. K. DORE, L. A. SWANSON, G. V. TAPLIN :

Fatal Pulmonary Embolism.

J. nucl. Med. 10 (1969) 28

87. POE, N. D., L. A. SWANSON, G. V. TAPLIN :

Physiological Factors Affecting Lung Scan Interpretations.

Radiology 89 (1967) 661

88. QUINN, J. L. III., J. E. WHITLEY :

Lung Scintiscanning using aggregates of jodinated human
serum albumin.

Radiology 83 (1964) 937

89. QUINN, J.L.III., J.E.WHITLEY, A.S.HUDSPETH, R.W.PRICHARD :
Early Clinical Applications of Lung Scintiscanning.
Radiology 82 (1964) 315
90. QUINN, J.L.III., J.E.WHITLEY, A.S.HUDSPETH, F.D.WATTS :
An Approach to the Scanning of Pulmonary Infarcts.
J.nucl.Med. 5 (1964) 1
91. QUINN, J.L. :
Scintillation Scanning in Clinical Medicine.
W.B.Saunders Company, Philadelphia (1964) 125
92. QUINN, J.L., L.R.HEAD :
Radioisotope Photoscanning in Pulmonary Disease.
J.nucl.Med. 7 (1966) 1
93. QUINN, J.L.III., J.E.WHITLEY, S.A.HUDSPETH, F.C.WATTS :
Approach to scanning of pulmonary infarcts.
J.nucl.Med. 4 (1963) 200
94. RHODES, B.A., H.S.STERN, J.W.BUCHANAN, J.ZOLLE, H.N.WAGNER JR. :
Lung scanning with ^{99m}Tc -microspheres.
Manuskript , 1971
95. RICCABONA, G., G.PHILADELPHY, H.JÜNGER, H.BAUER :
Die Lungenszintigraphie als Lungenfunktionsprüfung bei
Thoraxtraumen.
Tagung der Ges.f.Nuklearmedizin, Zürich 1969

96. RINK, H. :

Vergleichende Betrachtung szintigraphischer und röntgenologischer Befunde beim Bronchuscarcinom.

Med. Welt 19 (1968) 30

97. v. de ROO, M. J. K., M. GORIS, G. van der SCHNEREN, J. COSEMANS, L. BILLIET, A. GYSELEN :

Computerized dynamic scintigraphy of the lungs.

Respiration (Basel) 26 (1969) 40

98. SABISTON, D. C., H. N. WAGNER :

The diagnosis of Pulmonary Embolism by Radioisotope Scanning.

Ann. Surgery 160 (1964) 575

99. SASAHARA, A. A., J. S. BELKO, R. G. SIMPSON :

Multiple View Lung Scanning.

J. nucl. Med. 9 (1968) 187

100. SCHAIRER, E., E. KROMBACH :

Röntgenstrahlenschädigung der Lunge mit tödlichem Ausgang.

Strahlentherapie 64 (1939) 267

101. STERN, H. S. :

^{113m}In : A Short Lived Isotope for Lung Scanning.

Nucleonics 24 (1966) 57

102. SUBRAMANIAN, G., I. G. McAFEE :

Radioisotope Generator of ^{113m}In .

Int. J. Appl. Radiat. 18 (1967) 215

103. SUTHERLAND, J.D., G.L. de NARDO, D.W. BROWN :
Lung Scans with ^{131}I labeled Macroaggregated Human
Serum Albumin. (MAA).
Amer.J.Roentgenol. 98 (1966) 416
104. TAPLIN, G.V., D.E. JOHNSON, E.K. DORE, H.S. KAPLAN :
Colloidal radio-albumin aggregates for organ scanning.
J.nucl.Med. 5 (1964) 259
105. TAPLIN, G.V., D.E. JOHNSON, E.K. DORE, H.S. KAPLAN :
Suspensions of Radioalbumin Aggregates for Photoscanning
the liver, spleen, lung, and other organs.
J.nucl.Med. 5 (1964) 271
106. TAPLIN, G.V., D.E. JOHNSON, E.K. DORE, H.S. KAPLAN :
Lung photoscans with macroaggregates of human serum
radioalbumin (experimental basis and initial clinical
trials).
Health Physics 10 (1964) 1219
107. TAPLIN, G.V., M.L. GRISWOLD, H. YAMADA, J. RODRIGUEZ, N.S. McDONALD :
Advances in Preparing Radioalbumin Suspensions.
Tagung der Ges.f.Nuklearmedizin, Zürich 1969
108. TROW, R.S., D.W. BROWN, C.A. AHRENS, J.D. CLEVELAND, J.I. LEE :
 $^{113\text{m}}\text{In}$ aluminium hydroxide particles for lung scanning.
J.nucl.Med. 10 (1969) 377

109. UEHLINGER, E. :

in : H.R.SCHINZ, R.GLAUNER, E.UEHLINGER :

Röntgendiagnostik, Ergebnisse 1952 - 1956, Stuttgart 1957

110. VETTER, H., N.VEALL :

Radioisotopentechnik.

Urban und Schwarzenberg, München 1960

111. VIDEBAEK, A. :

Polycythämia vera - course and prognosis.

Acta Med. Scand. 138 (1950) 179

112. WAGNER, H.N.JR., V.LOPEZ-MAJANO, D.E.TOW :

Radioisotope Scanning of the Lungs in the Early Diagnosis
of Bronchogenic Carcinoma.

Lancet 1 (1965) 344

113. WAGNER, H.N.JR., D.C.SABISTON, J.G.McAFEE, D.TOW, H.S.STERN :

Diagnosis of massive pulmonary embolism in man by
isotope scanning.

New Engl.J.Med. 271 (1964) 377

114. WARREN, S., O.GATES :

Radiation Pneumonitis. Experimental and pathological
Observations.

Arch. Path. Chicago 30 (1940) 440

115. WHITFIELD, A.G.W., W.H.BOND, W.M.ARNOTT :

Radiation reactions in the lung.

Quart. J.Med. (Oxford) 25 (1956) 67

116. WHITLEY, J.E., J.L.III. QUINN, A.S. HUDSPETH, R.W. PRICHARD :

The Scintiscanning of Experimentally Produced
Pulmonary Infarcts.

Radiology 81 (1963) 884

117. ZITA, G., K. BRENNIG :

Die Farbszintigraphie der Lunge beim Bronchuskarzinom.
Fortschr.Röntgenstr. 105 (1966) 472

LEBENS LAUF

Am 5. April 1944 wurde ich als Tochter des Architekten Hanns Herzog und seiner Frau Mitzi, in Bayrischzell geboren.

Nach 5 Jahren Volksschule besuchte ich das Städtische Luisengymnasium in München. Dort erhielt ich im Juni 1965 das Reifezeugnis.

Im gleichen Jahr begann ich das Medizinstudium an der Ludwig - Maximilians - Universität in München. Hier bestand ich im April 1968 das Physikum und im Juni 1971 das Staatsexamen.

Meine Medizinalassistentenzeit absolvierte ich von September 1971 bis Juni 1972 an der Chirurgischen Universitätsklinik in München und von Juli 1972 bis Oktober 1972 am Städtischen Krankenhaus Schwabing.

